



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

TESIS DOCTORAL

**SISTEMAS DE INFUSIÓN SUBCUTÁNEA
CONTINUA DE INSULINA
EN PERSONAS CON DIABETES TIPO 1.
~ UNA EXPERIENCIA BIOPSICOSOCIAL ~**

M^a SOLEDAD RUIZ DE ADANA NAVAS

MÁLAGA, 2015

AUTOR: M.^a Soledad Ruiz de Adana Navas

 <http://orcid.org/0000-0002-7286-6853>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



Hospital Regional Universitario
CARLOS HAYA
Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD



Dr **Federico J. Casimiro-Soriguer Escofet**, jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Regional Universitario (Carlos Haya) de Málaga y la Dra **Gemma Rojo Martínez**, investigadora del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Regional Universitario (Carlos Haya) de Málaga y responsable del CIBERDEM en Málaga :

CERTIFICAN: Que el trabajo que se expone en la memoria de la Tesis Doctoral realizada por **M^a Soledad Ruiz de Adana Navas** con el título “*SISTEMAS DE INFUSIÓN SUBCUTÁNEA CONTINUA DE INSULINA. UNA EXPERIENCIA BIOPSICOSOCIAL*” se ha realizado en la Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición del Hospital Regional Universitario de Málaga, correspondiendo fielmente a los resultados obtenidos. La presente memoria ha sido revisada bajo nuestra dirección, considerando que tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometida a juicio por el tribunal nombrado por la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctor.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones legalmente vigentes a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado:

Director de la tesis:

Directora de la tesis:

Dr. Federico José Casimiro-Soriguer Escofet

Dra. Gemma Rojo Martínez

Dra. **Inmaculada Bellido Estévez**. Departamento de Farmacología Clínica. Facultad de Medicina. UNIVERSIDAD DE MÁLAGA.

CERTIFICA: Que el trabajo que se expone en la memoria de la Tesis Doctoral realizada por **M^a Soledad Ruiz de Adana Navas** con el título “*SISTEMAS DE INFUSIÓN SUBCUTÁNEA CONTINUA DE INSULINA. UNA EXPERIENCIA BIOPSIOSOCIAL*” se ha realizado en la Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición del Hospital Regional Universitario de Málaga , correspondiendo fielmente a los resultados obtenidos. La presente memoria ha sido revisada bajo mi tutela, considerando que tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometida al juicio del tribunal nombrado por la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctor.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones legalmente vigentes a los efectos oportunos, firmo el presente certificado:

Tutora de la tesis:

Dra. Inmaculada Bellido Estévez



Hospital Regional Universitario
CARLOS HAYA
Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD



Yo, **M^a Soledad Ruiz de Adana Navas** declaro que soy la autora del presente trabajo de investigación titulado *“SISTEMAS DE INFUSIÓN SUBCUTÁNEA CONTINUA DE INSULINA. UNA EXPERIENCIA BIOPSICOSOCIAL”* realizado en la Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición del Hospital Regional Universitario de Málaga, bajo la dirección del Doctor. Federico J. Casimiro Soriguer Escofet y la Doctora. Gemma Rojo Martínez.

Y para que así conste, firmo el presente certificado:

M^a Soledad Ruiz de Adana Navas

FUENTES DE FINANCIACION.

Los resultados de los estudios aquí presentados han sido posibles gracias a las siguientes fuentes de financiación.

TITULO DEL PROYECTO: ***“Tratamiento intensivo insulínico de Diabetes tipo I: evaluación del control metabólico y de la calidad de vida, 3 programas de tratamiento intensivo con insulina. Validación de scores de indicación y seguimiento de nuevas propuestas terapéuticas”.***

ENTIDAD FINANCIADORA: Consejería de Salud de la Junta de Andalucía.

NUMERO DE EXPEDIENTE: SAS 0127/05

DURACION: 2005-2007

INVESTIGADOR PRINCIPAL: M^a Soledad Ruiz de Adana Navas.

TITULO DEL PROYECTO: ***“Ensayo clínico randomizado comparando los efectos en variables metabólicas, psicológicas y de calidad de vida con terapia de infusores subcutáneos de insulina VERSUS sistema integrado de infusor subcutáneo de insulina y sensor continuo de glucosa con transmisión a tiempo real por ondas. Validación de scores de indicación y seguimiento de nuevas propuestas tecnológicas”***

ENTIDAD FINANCIADORA: Consejería de Salud de la Junta de Andalucía.

NUMERO DE EXPEDIENTE: SAS SAS 0249/06

DURACION: 2006-2008

INVESTIGADOR PRINCIPAL: M^a Soledad Ruiz de Adana Navas.

TITULO DEL PROYECTO: ***“Estudio comparativo de terapia con infusores subcutáneos de insulina (ISCI) versus sistema integrado ISCI y sensor continuo de glucosa con transmisión a tiempo real por ondas. Impacto sobre variables metabólicas, psicológicas y de calidad de vida”.***

ENTIDAD FINANCIADORA: Instituto de Salud Carlos III

NUMERO DE EXPEDIENTE: ISCIII .P107 90330

DURACION: 2007-2009

INVESTIGADOR PRINCIPAL: M^a Soledad Ruiz de Adana Navas.

TITULO DEL PROYECTO: ***“Ensayo Clínico Aleatorizado Cruzado en Pacientes Con Diabetes Tipo 1 en Tratamiento Con Infusor Subcutáneo Continuo de Insulina para Evaluar el Impacto de la Telemedicina Versus la Asistencia Médica Convencional. Impacto Clínico Integral y Costes”.***

CONVOCATORIA /ENTIDAD FINANCIADORA: Consejería de Salud Junta de Andalucía

NUMERO DE EXPEDIENTE: PI-0923-2012

DURACION: 2012-2015.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: M^a Soledad Ruiz de Adana Navas.

“Lo esencial del hombre reside en su talento para realizar milagros, en su capacidad de iniciar, de realizar lo improbable”.

Hannah Arendt

(Hannover 1906 - New York 1975)

“Filosófico es el preguntar, y poético el hallazgo”.

Maria Zambrano

(Vélez-Málaga 1904 - Madrid 1991)

A mis padres Juan y Sole, a mis hermanos y hermanas, a sus hijos, a mis hijos Francisco y Sole y a mi magnífico compañero de viaje, Paco.

A todos los que me han acompañado en el intenso trabajo que hay detrás de esta tesis. Ellos saben bien quienes son.

A Isabel Sánchez.

A las personas con diabetes y sus familias.

AGRADECIMIENTOS.

Agradecimientos

En mis primeros años de trayectoria profesional, el capítulo de dedicatorias y agradecimientos era la única parte de las tesis doctorales de mis compañeros y amigos que realmente me parecía importante.

De la misma forma que “el principito” se quejaba de que a los adultos todo lo que le interesan son los números que acompañan a las personas (“Las personas mayores nunca pueden comprender algo por sí solas y es muy aburrido para los niños tener que darles una y otra vez explicaciones”), siento que este apartado de la presente tesis es muy importante para mí.

Y empezando desde los principios.

Agradezco a mi padre, Juan, la capacidad para soñar y la seguridad que me regaló. Mi optimismo y resiliencia sin duda se las debo a él. A mi madre, Sole, de la que aprendí la obligación de cultivarnos, el tesón, la generosidad, la templanza, la importancia de las pequeñas cosas y de las cosas bien hechas que siempre llevan su tiempo.

A mis hermanos, Rafael y Juan, que fueron unos magníficos “sparrings” a la hora de entrenarme en los asuntos de la vida. A sus compañeras de viaje que han sido mis hermanas al igual que mis cuñados Mari Carmen y Antonio. A mis sobrinos Javier, Antonio, Mari Ángeles, Juan Ramón, María y Juan Luis y a mis cuasi sobrinos Lucía, Myriam, Adrián y Pablo, Ana y súper Marta. Verlos crecer al infinito ha sido un regalo.

A mis amigas de una infancia que transcurrió muy feliz en un pueblo de gente sencilla de la sierra norte de Córdoba (Peñarroya -Pueblonuevo), las “chicas PM”, esto es, las chicas que estuvimos juntas en el colegio de monjas francesas de la Presentación de María (PM). A mis primeras profesoras (Sor Felisa, Sor Inmaculada, Sor Teresa), que con su seriedad y tesón me ayudaron a interiorizar la importancia de la cultura del esfuerzo.

A mis profesoras de la Educación Superior ya en la institución Teresiana (Amparo Colomo, Consuelo Gimeno, etc.) que abrieron de forma apasionante mis ojos al mundo y de las que recibí los primeros mensajes progresistas.

A mis profesores de las facultades de Medicina de Córdoba y Málaga, donde cursé mis estudios universitarios, así como a los compañeros de la novena promoción de la Facultad de Medicina de la UMA, ejemplo de pasión por la Medicina y de tenacidad por desarrollar una carrera profesional honesta con el viento demasiadas veces en contra. La tutora de esta tesis, Dra. Inmaculada Bellido, a la que estoy profundamente agradecida, es fiel muestra de ello. Un recuerdo especial a José Luis Pinzón, profesor asociado de la Facultad de Medicina de Málaga que me presentó la diabetes en sus

clases a la que quedé enganchada para siempre. Ahora compartimos escenarios profesionales.

A mis compañeros del Servicio de Endocrinología, Nutrición y Metabolismo del Hospital General Universitario Carlos Haya. Desde 1988 me incorporé vía MIR a la pequeña Sección de Endocrinología del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Universitario Carlos Haya. Estaba formada por 3 facultativos: el Dr. Federico Soriguer, el Dr. Juan Antonio García Arnés y la Dra. Isabel Esteva. De forma independiente, y luego adherido cuando la Sección pasó a ser Servicio en 1998, se encontraba en la Unidad de Nutrición el Dr. Antonio Muñoz Aguilar. Ellos han sido mis maestros en los primeros pasos que di en el apasionante mundo de la Endocrinología, la Diabetes y la Nutrición. A ellos debo casi todo lo que soy como Endocrinóloga y Diabetóloga. Grandes médicos con los que tuve el regalo de compartir más de 25 años de mi vida profesional. Grandes amigos de los que disfruto cada día.

Ellos me enseñaron a hacer realidad cada día los cuatro principios bioéticos derivados del “Informe Belmont”: beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía. La maestría de la Dra. Isabel Esteva fue fundamental en mi incorporación a la diabetología moderna; tomó por bandera el principio de autonomía incorporando una educación diabetológica de excelencia a cada acto clínico en la atención a las personas con Diabetes.

Poco a poco la sección fue creciendo a razón de residente por año y formamos entre todos un buen Servicio de Endocrinología y Nutrición que ha intentado dar una respuesta asistencial, docente e investigadora rigurosa a la ciudad de Málaga y a su provincia ante problemas tan prevalentes como la diabetes, la obesidad, los procesos tiroideos o la nutrición. Todo ello hasta convertirse en uno de los mejores Servicios de España, acreditado por la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición en el año 2011.

En este Servicio me contagié de la sabiduría, modos y formas de cada uno de los compañeros con los que he compartido tareas y proyectos, que por orden de llegada han sido: Stella Gonzalez, Francisco Tinahones, Gabriel Oliveira, Isabel Mancha, Federico Vázquez, Pilar Olvera, José Manuel García Almeida, Jorge García Alemán, María José López, Marta Domínguez, Montserrat Gonzalo, María Láinez, Inmaculada Gules Molero, María José Tapia, Rosario Vallejo, Natalia Colomo, Francisca García, Rosario Fernández, Cristina Maldonado, Antonio Omiste, David Palao, Rida Nagib, Victoria Contreras, Francisco Sánchez, Virginia Morillas, Jose Abuín, y Viyey Doulatram. Formados en otros Servicios llegaron ya como adjuntos sucesivamente Mari Cruz Almaraz, Sergio Valdés y Magdalena de la Higuera. No puedo olvidar al Dr. Juan Pedro López Siguero, jefe de sección de endocrinología Pediátrica, que me contagió su pasión por la diabetes infanto-juvenil y motivó a trabajar con los pacientes más allá de las paredes del hospital. Ha sido otro regalo compartir con profesionales tan capaces los más de 25 años de mi actividad endocrinológica.

En los trabajos que se exponen a lo largo de este proyecto de tesis han colaborado muchos de ellos, casi todos en el marco de la Unidad de Diabetes que coordino desde 1998. Han desarrollado en ella una excelente actividad Marta

Domínguez, Natalia Colomo, Inmaculada Gonzalez y Rosario Vallejo. A Stella le agradezco el apoyo que recibí en todo momento en nuestros primeros pasos para la incorporación de los infusores de insulina a nuestra cartera de servicios y a Marta Domínguez el acompañamiento continuo en su desarrollo y en la incorporación de las nuevas tecnologías a la atención de las personas con Diabetes 1 a las que atendemos. Sin ellas casi nada hubiera sido posible.

Estaré agradecida para siempre a mi compañera de investigación clínica Francisca Linares, que coordinando de forma rigurosa la Unidad de Ensayos Clínicos de nuestro Servicio ha ayudado a la financiación de los investigadores preclínicos y ha sido un apoyo fundamental para mí como profesional y como persona.

Esta tesis tampoco habría visto la luz si no hubiese contado con el apoyo metodológico y vital de la Dra. María Teresa Anarte. Gracias a ella y a su grupo de investigadores (Alberto Machado, Rosa Rondón, Mónica Carreira y Félix Caballero) hemos puesto cifras y letras al impacto que las distintas propuestas terapéuticas tienen en la esfera psicosocial, en aspectos tan importantes como el distress, la depresión, la ansiedad y la calidad de vida. Juntos hemos buceado en los aspectos psicológicos de las personas con diabetes para ir más allá de la HbA1c.

Para el apoyo a la investigación, paralelamente al crecimiento del Servicio, se fue desarrollando la Unidad de Investigación del mismo donde de forma progresiva (como los residentes) se han ido formando investigadores de alto nivel. Todo empezó con Adolfo Pareja, al que siguieron Juan Miguel Gomez-Zumaquero y Gemma Rojo; esta última se incorporó para dar soporte al “Proyecto Pizarra”, del que han salido más de 60 publicaciones. Desde hace más de 15 años nos reunimos los martes por la tarde a partir de las 16’00 h. para compartir proyectos y retos en el marco de una “sagrada sesión de investigación”.

Casi todos los investigadores de la Unidad de Investigación han trabajado en los distintos trabajos de esta tesis. Elehazara Rubio cuidando y organizando las muestras y llevando a cabo las trabajosas mediciones entre otros de los parámetros de oxidación e inflamación de las mismas. A ella debo la adecuada edición de esta tesis. Gracias. Eva García Escobar ha compartido sus conocimientos y desarrollado complicados estudios celulares in Vitro para testar una de las hipótesis de esta tesis. Sonsoles Morcillo ha ayudado a la siempre difícil publicación de los artículos y ha dado soporte metodológico a las preguntas que nos surgen a diario sobre la epigenético en la diabetes. Con Juan Miguel Gomez-Zumáquero, tengo un muy especial agradecimiento y afecto por haberme acercado a la genética de la diabetes. Los grandes investigadores son como él y no expertos en “marketing”. Hemos “buceado” juntos en un mar lleno de tesoros por descubrir. Junto a Marta Dominguez, Sergio Valdés y Natalia Colomo hemos dado forma a la consulta de Diabetes MODY, donde hemos intentado dar respuesta asistencial, docente e investigadora a un tipo de diabetes genética que afecta en torno al 5% del total de personas con este proceso.

Sara Garcia y Carolina Gutiérrez, todo un ejemplo de mujeres científicas del siglo XXI, son nuestras “Rita Levi Montalcini” del Servicio: cualquier día nos darán una sorpresa. Eduardo García y Lourdes Garrido, hacen suya la frase del profesor A. Krebs cuando decía que “investigar es ver lo que otros también ven y pensar lo que

nadie ha pensado”; grandes innovadores en propuestas de investigación y trabajadores incansables. Son “los Curie” de nuestro grupo y estar junto a ellos ha sido para mí estimulante.

Mi intensa actividad asistencial diaria no hubiese sido igual sin el importante apoyo del personal de enfermería, clave en la atención a las personas con diabetes sobre las que se centra esta tesis. Mis gracias infinitas a Encarnita Cañada, la primera auxiliar clínica de la Unidad de Diabetes que desarrolló una actividad inigualable en el día a día de la misma. A Lola Cabello, maestra en la relación con los pacientes y en la que todos encontramos apoyo continuo. Ana Hermosilla, la “reina” del Servicio porque lo siente como suyo y Cruz de Malta de nuestro hospital, merecida distinción por su entrega a la tarea diaria; es el aire fresco de cada día en las consultas para nosotros y para los pacientes. Uno de mis más intensos reconocimientos va para la dietista Dora Castelló: es de las mujeres más valientes y capaces que he conocido y como profesional nunca le agradeceré lo bastante el apoyo que cada día da a las personas con diabetes y a sus familias, enseñando con paciencia desde los principios básicos de nuestra dieta mediterránea hasta los más complejos conocimientos dietéticos para el tratamiento intensivo de la diabetes, como es la “racionalización” de la dieta.

Mi agradecimiento muy especial es a la enfermería con la que he compartido mi actividad. Inmaculada Rubio es sin lugar a dudas la mejor enfermera que he conocido. Espero que el rigor y la pasión que le pone a su trabajo enfermero sea incorporado por las nuevas generaciones de enfermería entre las que se encuentran M^a José Palomo, Isabel Cardona, María Fontalba y Mercedes Guerrero; ellas son buen ejemplo de que el relevo está garantizado. Espero que los gestores sean sensibles a esta realidad.

Isabel Sánchez es una de las personas a las que dedico en las páginas iniciales esta tesis. Ella como enfermera responsable del programa de infusores ha instalado todos y cada uno de los más de 260 infusores subcutáneos de insulina de la Unidad de Diabetes de nuestro Servicio, ha dado soporte educativo individualizado a cada uno de los pacientes y sus familias, se renueva continuamente y su grado de entrega es total. Todo esto aliado con una discreción y humildad sin igual. Su compañía ha sido imprescindible.

En cuanto a mis directores de proyecto de Tesis, he de confesar que compartir con Federico Soriguer 25 años de mi vida profesional ha sido una grata experiencia. Él ha sido un auténtico maestro de ciencia, conciencia y de vida. Los líderes modelan y modulan su entorno. Compartir con él la creación del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Carlos Haya ha sido apasionante. Él ha incorporado a mi “modus vivendi”, como apunta en uno de sus muchos libros (“El médico y el científico”, 2006), aquello de ser clínica de día y científica de noche. Ha conseguido formar profesionales con capacidades asistenciales, investigadoras y docentes de alto nivel. Algunos de ellos no lo saben aún.

A Gemma Rojo, le agradezco su paciencia con esta aprendiz a la que enseñó de nuevo “matemáticas a los 40”; ha sido pieza fundamental a la hora de darle luz y color a la miríada de datos que hay siempre detrás de la siempre difícil investigación clínica.

No puedo olvidar a mis amigos que me han apoyado en todo momento, que han sido y son el aire fresco que me permite volver a la tarea diaria con energías renovadas. A Juan Robles y a Dori García, amigos del alma y a la vez auténticos cables a tierra. A Juan Emilio, Mari Carmen, Rosa, Ricardo, María José y Antonio, Pepe y Fina, Paula y Alejandro, Pilar y Fernando; a Toñi López y José López, dos veterinarios soñadores que me han confirmado que con tesón y trabajo los sueños se cumplen.

Con unos amigos así, vivir es fácil con los ojos abiertos.

A todos los que me han acompañado y apoyado en el trayecto. Ellos saben quiénes son.

Esta tesis está dedicada por supuesto a las personas con diabetes a las que atiendo a diario, bien representadas por ADIMA (Asociación de Diabetes de M. Ellos han sido y son el motor de mi actividad clínica, docente e investigadora diaria. Su capacidad de asumir las actuales exigencias de los tratamientos intensivos insulínicos y la carga que supone vivir con diabetes hacen que sean para mí personas ejemplares. A Ana Aguilera, referente de vitalidad y resiliencia, otra amiga del alma que ha sido siempre un apoyo en los momentos duros de mi vida.

Y sobre todo estas páginas van dedicadas a mis hijos Francisco y Sole. Cada noche, cuando eran pequeños y después de leer juntos algún cuento (“Manolito gafotas”, de Elvira Lindo, era uno de nuestros favoritos) les decía que teníamos que apagar la luz y empezar a dormir para que yo pudiera ponerme a trabajar en mi tesis. Francisco, que siempre ha sido muy despierto, después de unos meses (cual gestor) me pidió que le enseñara las dimensiones de la misma. Yo cada día le mostraba con los dedos índice y primer dedo un grueso de páginas imaginario. Bueno, pues después de 20 años la acabé. Con bastante probabilidad, Francisco y Sole no se la leerán, pero para mí será suficiente que aprendan que “siempre llegarás a alguna parte si caminas lo bastante” como decía el gato de Cheshire a Alicia en el país de las maravillas.

A estas alturas podrán entender que esta tesis ha sido presentada por ellos. Francisco y Sole cada vez que han podido me han exigido esta escritura. Han tenido además todo el apoyo de mi marido, Paco, que para motivarme incluso hizo su tesis doctoral sobre un tema que le apasiona, como es “la Radio”. Él me ha acompañado y motivado, cual “coach”, con su increíble capacidad de trabajo, generosidad, entrega, su alto nivel de exigencia, su amor por las cosas bien hechas y por mí, en el viaje de mi vida cual montaña rusa.

Y puedo decir que en toda esta historia... El gusto ha sido mío.

Málaga, Julio del 2015.

ÍNDICE

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	15
GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	27
PREFACIO.....	33
INTRODUCCIÓN.....	41
1.DIABETES MELLITUS 1, CONTROL GLUCÉMICO Y APARICIÓN DE COMPLICACIONES CRÓNICAS.....	43
» ¿QUE HEMOS APRENDIDO DEL DCCT/EDIC?.....	43
» ESCENARIO ACTUAL DE LA ATENCION A LA DM1.....	46
» TRATAMIENTO INSULINICO INTENSIVO.....	48
» EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO INTENSIVO.....	51
» COMPLICACIONES CRONICAS MACROVASCULARES.....	54
» FISIOPATOLOGIA DE LAS COMPLICACIONES DIABETOLOGICAS.....	57
2.DIABETES MELLITUS 1 Y SISTEMAS DE INFUSIÓN SUBCUTÁNEA DE INSULINA.....	61
» EVIDENCIA CIENTÍFICA. COMPARACION DE ISCI VS MDI.....	62
» SEGURIDAD Y EFICACIA DE LAS DIFERENTES INSULINAS EN ISCI Y ADULTOS.....	67
» INDICACIONES. SELECCIÓN DE CANDIDATOS.....	68
» INDICACIONES.....	70
» LAS LINEAS BASICAS DEL TRATAMIENTO ISCI.....	71
» OBJETIVOS GLUCEMICOS.....	74
» ISCI y VIDA COTIDIANA.....	75
» ISCI Y EDUCACION DIABETOLOGICA.....	76
» MODELOS DE ISCI COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA.....	78
» CALIDAD DE VIDA.....	80
» FARMACOECONOMIA Y TERAPIA ISCI.....	81
» SITUACION ACTUAL DE LA TERAPIA ISCI EN ESPAÑA.....	85
» EL FUTURO.....	89
3. DIABETES MELLITUS 1 Y CALIDAD DE VIDA.....	92
» IMPORTANCIA DEL CONTROL GLUCÉMICO, EL TRATAMIENTO Y LAS COMPLICACIONES DE LA DIABETES EN LA CALIDAD DE VIDA.....	92
» CONCEPTO DE CALIDAD DE VIDA.....	92
» INSTRUMENTOS PARA MEDIR LA CALIDAD DE VIDA EN LAS PERSONAS CON DIABETES.....	95
» CALIDAD DE VIDA Y DM1.....	99
4. DM1 y ESTRÉS OXIDATIVO.....	112
» CONCEPTO DE ESTRÉS OXIDATIVO.....	112
» ESTRÉS OXIDATIVO Y DM1.....	114
» MEMORIA METABÓLICA.....	119
» MEDICIÓN DEL ESTRÉS OXIDATIVO Y DE LA CAPACIDAD ANTIOXIDANTE.....	119
» POSIBILIDADES TERAPEÚTICAS.....	123
» ESTRÉS OXIDATIVO Y TERAPIA ISCI.....	127
JUSTIFICACION E HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	131
OBJETIVOS.....	137
OBJETIVO 1.....	141
JUSTIFICACIÓN (Objetivo 1)	143
MATERIAL Y MÉTODOS (Objetivo 1)	145
RESULTADOS (Objetivo 1).....	153
DISCUSIÓN (Objetivo 1).....	159
• Control metabólico.....	161
• Hipoglucemia.....	163
• La variabilidad glucémica.....	164
• Calidad de vida.....	165
• Fortalezas y limitaciones del estudio.....	167

CONCLUSIONES (Objetivo1).....	169
OBJETIVO 2	171
JUSTIFICACIÓN (Objetivo 2)	173
MATERIAL Y MÉTODOS (Objetivo 2)	175
RESULTADOS (Objetivo 2).....	181
• Características de los pacientes.	183
• HbA1c.	185
• VARIABILIDAD GLUCÉMICA.	187
• Necesidades de insulina	187
• El peso y el índice de masa corporal.....	188
• Hipoglucemias.....	188
• Cetoacidosis.....	189
• Otros efectos adversos.	189
• Calidad de vida.	189
DISCUSIÓN (Objetivo 2)	193
CONCLUSIONES (Objetivo 2)	203
OBJETIVO 3.....	205
JUSTIFICACIÓN (Objetivo 3)	207
MATERIAL Y MÉTODOS (Objetivo 3)	209
1) ESTUDIO CLÍNICO.....	211
2) ESTUDIO “IN VITRO”	212
RESULTADOS (Objetivo 3).....	215
DISCUSIÓN (Objetivo 3)	221
CONCLUSIONES (Objetivo3)	229
CONCLUSIONES.....	233
Objetivo 1. –	233
Objetivo 2. –	233
Objetivo 3. –	234
CONCLUSION FINAL.	235
BIBLIOGRAFÍA	237
COMUNICACIONES A CONGRESOS.....	277
PUBLICACIONES RELACIONADAS CON LA TESIS.....	285
ANEXOS.....	293

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ABREVIATURAS (POR ORDEN ALFABÉTICO)

ADA	<i>American Diabetes Association.</i>
AGE	<i>“Advanced Glycation End products “</i>
AR	<i>Análogo de Insulina rápida.</i>
AVAC	<i>Años de vida ajustados por calidad.</i>
AVC	<i>Accidente Vascular Cerebral.</i>
B	<i>Bolus o Bolo</i>
B-OHB	<i>β- hidroxibutirato</i>
CAB	<i>Calculadora de Bolo.</i>
CAD	<i>Cetoacidosis diabética</i>
CAT	<i>Capacidad antioxidante total</i>
CV	<i>Coeficiente de variación.</i>
CV	<i>Calidad de vida.</i>
CVRS	<i>Calidad de vida relacionada con la salud.</i>
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DE	<i>Desviación estándar</i>
DQoL	<i>Diabetes Quality-of-life questionnaire</i>
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DM1	<i>Diabetes mellitus tipo 1</i>
DM1A	<i>Diabetes mellitus tipo 1A o autoinmune</i>
DM2	<i>Diabetes mellitus tipo 2</i>
E	<i>Ejercicio</i>
EASD	<i>European Association for the Study of Diabetes</i>
ECV	<i>Enfermedad cardiovascular</i>
EEII	<i>Evaluación económica de las intervenciones sanitarias.</i>
EDIC	<i>Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study</i>
EO	<i>Estres Oxidativo</i>

ERO	<i>Especies reactivas de oxígeno</i>
ERONS	<i>Especies reactivas de oxígeno y nitrógeno.</i>
EV	<i>Endovenoso</i>
FRCV	<i>Factores de riesgo cardiovascular</i>
FSI	<i>Factor de sensibilidad a la insulina</i>
GAD	<i>Anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico</i>
GS	<i>Glucosa sanguínea</i>
HC	<i>Hidratos de Carbono.</i>
HTA	<i>Hipertensión arterial</i>
HbA1c	<i>Hemoglobina glucosilada A1c</i>
HG	<i>Hipoglucemia grave</i>
HNG	<i>Hipoglucemia no grave</i>
IA-2	<i>Anticuerpos contra la tirosin fosfatasa.</i>
IAE	<i>Inmunoanálisis enzimático.</i>
IAA	<i>Anticuerpos contra la insulina.</i>
LP	<i>Insulina lispro</i>
IRH.	<i>Insulina regular humana</i>
IMC	<i>Índice de masa corporal</i>
IMT	<i>Grosor de la íntima-media arterial</i>
C-IMT	<i>Grosor íntima-media carotideo</i>
ISCI	<i>Sistemas de infusión subcutánea continua de insulina</i>
LB	<i>Línea basal</i>
CLDL	<i>Colesterol LDL</i>
MAGE	<i>Mean amplitude glucose excursión</i>
MCG	<i>Monitorización continua de Glucosa</i>
MDI	<i>Múltiples dosis de insulina</i>
NPH	<i>Neutral Protamin Hagedorn</i>
PCRus	<i>Proteína C-reactiva ultrasensible</i>

PET	<i>Programa de educación terapéutica</i>
Ratio Insulina/HC	<i>Índice insulina/ración de hidratos de carbono</i>
SMCG.	<i>Sistemas de monitorización continua de glucosa</i>
SF-12	<i>Health survey questionnaire SF-12</i>
SMGC	<i>Sistemas de monitorización de la glucemia capilar</i>
SMCG	<i>Sistemas de monitorización continua de la glucosa</i>
SOD	<i>Superoxidodismutasa</i>
TB.	<i>Tasa basal</i>
TI	<i>Tratamiento intensivo</i>
TC	<i>Tratamiento convencional</i>
TM	<i>Telemedicina.</i>
UGP.	<i>Unidad de intercambio de grasas y proteínas.</i>

PREFACIO

PREFACIO

La diabetes mellitus (DM) abarca a un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por una hiperglucemia secundaria a defectos en la secreción de insulina, que se acompaña, en mayor o menor medida, de alteraciones en el metabolismo de los lípidos y de las proteínas. Esta hiperglucemia crónica se asocia a largo plazo con alteraciones en diversos órganos diana como ojos, riñones, sistema nervioso y sistema circulatorio.

La diabetes se puede clasificar en las siguientes categorías generales:

1. La diabetes tipo 1 (debida a la destrucción de las células beta que conduce a la deficiencia absoluta insulina).
2. La diabetes tipo 2 (debida a un defecto progresivo de secreción de insulina en el escenario de una resistencia a la insulina)
3. La diabetes mellitus gestacional (DMG) (diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo)
4. Los tipos específicos de diabetes debido a otras causas: por ejemplo, diabetes monogénicas (como la diabetes neonatal o las MODY -maturity-onset diabetes of the Young-), enfermedades del páncreas exocrino (por ejemplo, fibrosis quística), o inducida por drogas (tal como la asociada a retrovirales durante el tratamiento del SIDA o a inmunosupresores tras trasplante de órganos) (ADA 2015)

En la clasificación actual, la DM1 se subdivide en dos subtipos: DM1 A o autoinmune y DM1 B o idiopática.

DM1 A o autoinmune: es una enfermedad autoinmune en la que existe una destrucción selectiva de las células β del páncreas mediada por linfocitos T activados en sujetos con haplotipos HLA de predisposición. Después de un período preclínico de duración variable, durante el cual el paciente permanece asintomático, cuando la masa de células productoras de insulina llega a un valor crítico el paciente presenta la sintomatología clásica: poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso y una progresiva cetosis que puede acabar en cetoacidosis, si no se instaura un tratamiento con insulina exógena.

El origen de la respuesta autoinmune patológica no es completamente entendida pero incluye la susceptibilidad genética en combinación con un desencadenante ambiental (Field 1997; Maahs 2010; Van der Werf 2007). Los marcadores autoinmunes incluyen los anticuerpos GAD (GAD 65), anti-tirosina fosfatasa IA2-2 y IA-2b y anticuerpos anti transportador de Zn (ZnT8). La diabetes tipo 1A se define por la presencia de uno o más de estos marcadores autoinmunes. (ADA 2015)

DM1 B o idiopática: como contraposición a la DM1 A, la DM1 B engloba a aquellos pacientes con iguales características, en los que no se encuentran datos de autoinmunidad ni haplotipos HLA de predisposición. Como entidad de reciente descripción se conoce poco su etiología,

evolución y pronóstico. (Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes Mellitus Tipo 1. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS, 2012).

La diabetes tipo 1 se puede adquirir a cualquier edad y representa alrededor del 5% al 10% de todos los casos de diabetes mellitus (Ademan et al 2006). La incidencia de la diabetes tipo 1 varía geográficamente, siendo más alta en Europa del Norte, donde puede ser superior a 30 casos por 100.000 habitantes por año (Karvonen et al 1993). A través de los años se ha observado un aumento mundial de la incidencia por razones que aún no están claras (Onkamo1999; Pitkaniemi 2004). La incidencia media de DM1 en menores de 15 años en España estimada en base a una revisión de estudios de 2002, es de 17,69 casos/100.000 habitantes-año (Lopez-Siguero JP et al 2002). En Andalucía la incidencia estimada de la DM1 es de 18/100.000 habitantes-año con una prevalencia del 0,3% entre la población joven (II Plan Integral de Diabetes de Andalucía 2009-2013)

Aunque la DM1 normalmente representa tan sólo una minoría de la carga total de la diabetes en la población, es la forma predominante de la enfermedad en los grupos de edad más jóvenes en la mayoría de los países desarrollados.

Hasta la fecha no se ha encontrado la forma de curarla y el tratamiento actual consiste en el control glucémico de por vida mediante el reemplazo del trabajo de la célula beta emulando la secreción fisiológica glucorregulada de insulina.

El descubrimiento de la insulina en 1921 ha sido uno de los mayores acontecimientos médicos de la historia. Individuos, en su mayoría niños con diabetes tipo 1 cuya esperanza de vida se medía en meses, por fin podían evitar la mortal cetoacidosis mediante la inyección de las primeras dosis de insulina "soluble", después conocida como insulina regular. Una insulina que a menudo era impura y cuya potencia variaba de lote a lote. Las reacciones alérgicas eran frecuentes e incluso tenían lugar fenómenos de anafilaxia. Lo más duro fue con posterioridad descubrir cómo estos pacientes finalmente eran víctimas de las complicaciones crónicas vasculares que o reducían dramáticamente su calidad de vida o resultaban en eventos cardiovasculares mortales.

Las herramientas para tratar a las persona con DM1 han progresado mucho desde el descubrimiento de la insulina. Las insulinas con mayores duraciones de acción se introdujeron a partir de 1930 y a lo largo del tiempo las insulinas mejoraron en su pureza y potencia. Importantes mejoras en el tratamiento se desarrollaron a finales de los 70 y principio de los 80. Primero, en 1982 se introdujeron las primeras insulinas humanas por Eli Lilly (tecnología recombinante de DNA) y NOVO (metodología semisintética). Estas insulinas estaban disponibles como preparaciones tanto de corta acción (regular) como de larga acción (Neutral Protamine Hagedon -NPH -, lenta y ultralenta). Otro importante avance se produjo con la incorporación de los sistemas de infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) que aunque en principio se promocionaron como proveedores de una mejor absorción de insulina utilizando solo la insulina regular, su utilización tuvo un impacto inesperado: tanto pacientes como clínicos utilizaron esta herramienta para aprender a incorporar y utilizar mejor la terapia

fisiológica "basal –bolo", estrategia que en este momento es el estándar del tratamiento insulínico tras la llegada de los análogos de insulina.

Paralelamente al desarrollo de las insulinas humanas y de los sistemas ISCI, se introdujeron también mejoras en la monitorización de la glucemia. Aunque al principio hubo escepticismo sobre si la automonitorización de la glucosa sanguínea capilar sería aceptada por las personas con diabetes, la historia ha podido confirmar que esta tecnología revolucionaría el tratamiento diabetológico, permitiendo a los pacientes adecuar sus niveles de glucosa a niveles casi normales. De forma simultánea, la introducción de la hemoglobina glicosilada en los mismos años como marcador de los niveles de glucemia medio en torno a 90 días permitió a los investigadores estudiar los efectos a largo plazo del control de glucosa y su relación con el desarrollo de las complicaciones vasculares.

La mayoría de las controversias sobre el impacto del control glucémico y las complicaciones vasculares diabetológicas se solucionaron con la publicación del estudio "Diabetes Control Complications Trial (DCCT) en 1993. Este estudio demostró que un estricto control de glucosa podía enlentecer o posponer la progresión de las complicaciones diabetológicas en retina, riñones y a nivel neuronal. Los pacientes tratados con terapia intensiva -esto es, con el objetivo de mantener los niveles de glucosa tan cerca de lo normal como sea posible, redujeron el riesgo de desarrollar retinopatía en un 76 %, neuropatía diabética en un 60% y nefropatía diabética en un 54 % comparado con la terapia convencional (DCCT, 1993)

Tras finalizar el DCCT en 1993, los sujetos siguieron en un estudio observacional denominado "Epidemiology of Diabetes and its Complications" (EDIC 2003). Con él se apreció rápidamente que el impacto de la mejora en HbA1c (niveles medios del 7%) durante los 6,5 años del DCCT frente a la HbA1c de 9% del grupo convencional tenía un importante efecto al largo plazo. Se denominó "memoria metabólica" y supone la mejora continuada en las complicaciones ya a los 4 años después de que el DCCT terminase. De hecho, a pesar de que la HbA1c media post DCCT fue del 8% en ambos grupos, la reducción del riesgo de IAM, ACV o muerte se redujeron en un 57% 11 años tras la finalización del DCCT. Las conclusiones de este estudio han sido muy importantes: 1) ha sido el primer estudio que ha comunicado una reducción de la enfermedad macrovascular con el control de la glucemia en DM1 y 2) estos datos confirman la necesidad de controlar la glucosa de una forma rigurosa y precozmente en el curso de la enfermedad.

Los actuales objetivos glucémicos para adultos según la ADA (ADA 2015) se establecen en una HbA1c < 7%. Sin embargo las personas con diabetes con hipoglicemias desapercibidas, larga duración de la enfermedad (> 25-30 años), limitada esperanza de vida, niños muy pequeños, adultos mayores o con importantes comorbilidades requerirán una individualización de estos objetivos de HbA1c.

La medida de la glucemia capilar es una importante herramienta para alcanzar este objetivo. Actualmente las guías ADA sugieren la realización de 3 o más autoanálisis de glucemia capilar cada día para pacientes con insulino terapia, reconociéndose que existe una relación directa

entre el aumento en frecuencia de autoanálisis de glucemia y la consecución de menores niveles de HbA1c. (Hirsch I et al, 2013).

No debemos olvidar que también existen otros objetivos no glucémicos como son los de tensión arterial < 130 / 80 o incluso en un rango menor si la microalbuminuria está presente; los niveles de LDL que deben ser menores a < 100 mg/dl y en caso de enfermedad cardiovascular conocida <70 mg/dl.

La introducción y uso generalizado de los autoanálisis de glucemia y posteriormente de los análogos de insulina ha permitido manejar de forma más eficiente los objetivos glucémicos individualizados en las personas con diabetes. Mientras que el objetivo inicial de la insulinoterapia tras el descubrimiento de la insulina era la evitación de la cetoacidosis, tras los resultados del DCCT los nuevos objetivos pasaron a ser un meticuloso control glucémico, la evitación de las hipoglucemias y la mejora de la calidad y cantidad de vida hasta igualar los niveles alcanzados por las personas sin diabetes (Declaración de St Vincent, 1989).

Durante el DCCT el régimen de insulinoterapia intensiva consistió en la utilización de multidosis de insulina (MDI) (NPH & rápida) o ISCI (rápida): esto es, regímenes que administraban la insulina regular con las comidas intentado mimetizar la secreción fisiológica de insulina. Mediante el denominado "reemplazo fisiológico de insulinas" se utilizaron dos tipos de insulina. La insulina basal es la requerida para suprimir la producción hepática de la glucosa en la noche y entre comidas. La insulina prandial (denominada bolo) provee la insulina necesaria para contrarrestar la glucemia provocada tras la ingesta. Estos esquemas fisiológicos para ser flexibles no utilizan ya en DM1 las viejas NPH o rápidas (regulares). Actualmente el acercamiento más fisiológico para la mayoría de las personas con DM1 es utilizar un análogo de insulina rápida para cada comida (lispro, aspart o glulisina) y un análogo de insulina basal (Glargina o Detemir). Aunque estos regímenes basal bolo requieren más pinchazos de insulina que los regímenes convencionales de dos inyecciones de mezclas al día, son más flexibles permitiendo cambios horarios y libertad en comidas.

Tanto los análogos de insulina rápida respecto a la insulina regular, como los análogos de insulina lenta respecto a la insulina NPH han demostrado su superioridad tanto en menor número de hipoglucemias como en mejores niveles glucémicos (Hirsch I et al 2013), especialmente cuando se pretenden HbA1c < 7% o en pacientes con hipoglucemias desapercibidas. En general la mitad de la dosis de insulina total se utiliza como insulina basal, mientras que la otra mitad se utiliza como prandial. La cantidad de insulina prandial se puede determinar aproximadamente por la cantidad de hidratos de carbono consumidos, cuantificado en forma de raciones, en cada comida, cuentas que los pacientes deben aprender a manejar mediante la "racionalización de la dieta".

Para algunos autores, aunque no para todos, la terapia ISCI es el "estándar oro" del tratamiento insulínico para la DM1. El sistema ISCI es más preciso a la hora de mimetizar la secreción fisiológica de insulina en cuanto que permite tasas basales horarias que se pueden personalizar durante las 24 h. Se trata de un dispositivo electrónico que consigue que una

jeringa libere insulina automáticamente de una forma cuasi- fisiológica. Los pacientes pueden adaptar con rapidez los cambios metabólicos relacionados con la comida, el ejercicio, enfermedades intercurrentes, cambios en los horarios de trabajo o viajes modificando la disponibilidad de insulina.

Por otro lado, una de las más innovadoras incorporaciones tecnológicas al tratamiento de la diabetes 1 ha sido la introducción a partir del año 2006 de los sensores continuos de glucemia intersticial a tiempo real. La monitorización continua de glucosa retrospectiva (o cerrada) durante 72 h se empezó a utilizar desde 1999. Ambos sistemas miden la glucemia intersticial mediante el método de la glucosa oxidasa. Debido al tiempo de desajuste entre la glucemia sanguínea e intersticial, y su forma de medida, sobre todo cuando las glucemias son muy inestables, en este momento son sistemas complementarios a la glucemia capilar. Los pacientes pueden personalizar las alarmas para niveles de hipo, hiperglucemia, alarmas de tendencias y últimamente se han introducido semiautomatismos de parada en hipoglucemia o ante importantes tendencias de hipo- hiperglucemias para prevenir las hipoglucemias e hiperglucemias. Algunos sistemas se integran en el sistema ISCI aunque pueden también ser utilizados en pacientes con MDI.

Paralelamente, el modelo de atención a las personas con diabetes ha cambiado en los últimos años. Este cambio ha sido la consecuencia no sólo de los avances científicos y técnicos, sino también de los cambios del modelo social. Los pacientes han dejado de ser personas pasivas y han pasado a disfrutar de un creciente protagonismo en la toma de decisiones: es la forma de llevar a la práctica el principio de autonomía, que, junto con los principios de beneficencia y de justicia, constituyen los pilares básicos de la ética médica. Pero la autonomía no es real si el paciente no disfruta de los instrumentos para ejercerla realmente. La educación terapéutica es el mejor instrumento para transferir información desde el médico y el sistema sanitario hacia el paciente. La diabetes mellitus es el prototipo de enfermedad crónica susceptible de beneficiarse de la participación activa del paciente. Los programas de educación de pacientes han pasado a formar parte de los espacios establecidos de atención clínica de la diabetes pues la educación del paciente con DM1 es imprescindible para un adecuado control de la misma (Soriguer F et al 2007)

El objetivo es capacitar al paciente para asumir el control de su enfermedad a fin de ser autónomo, integrando el tratamiento en su vida cotidiana. Con un nivel de evidencia A, hoy día se asume que todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 deben tener acceso a un programa de educación en diabetes impartido por un equipo multidisciplinar (médicos, enfermeras educadoras, psicólogos, dietistas, etc.) con competencias específicas en diabetes, tanto en la fase del diagnóstico como posteriormente, en base a sus necesidades (Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes Mellitus Tipo 1, 2012)

En resumen podríamos concluir que pocas enfermedades han evolucionado tanto terapéuticamente como la DM1 en los últimos 90 años.

Desde el escenario de una casi "sentencia de muerte" hasta el descubrimiento de la insulina, desde las dietas de Allen hasta el sistema de raciones actual, desde las preparaciones de insulinas animales con muchas impurezas a las insulinas humanas purificadas, desde las primeras insulinas de larga duración a los infusores pasando por los análogos de insulina, desde los test de glucosa en orina a los sensores que nos permiten conocer a tiempo real la glucemia intersticial, y los primeros automatismos que nos acercan al páncreas artificial, los tratamientos continúan mejorando para intentar conseguir, siguiendo los objetivos de la declaración de St. Vincent, una mejora en la calidad y cantidad de vida de las personas con diabetes. El reto actual es como utilizar de la mejor forma posible todas estas herramientas, y sobre todo, poder transferir estos avances e incorporar los que vienen de la mano de las nuevas tecnologías a las personas con diabetes tipo 1 a las que atendemos, en tratamientos cada vez más individualizados en Unidades De Diabetes de referencia. Dada la complejidad de estos escenarios clínicos, las personas con DM1 deben recibir atención integrada por un equipo con experiencia en diabetes. Este equipo debe incluir médicos endocrinólogos y enfermeras -especializados en diabetes- dietistas y Psicólogos.

Las personas con diabetes por otra parte también deben asumir un papel activo en su cuidado. La educación diabetológica y el apoyo continuado en el tiempo deben ser componentes integrales del plan básico de atención. Los objetivos y planes de cuidados deben ser individualizados, centrados en el paciente, teniendo en cuenta la edad, la escuela, horarios, condiciones de trabajo, la actividad física, los patrones de alimentación, situación social, los factores culturales, la presencia de complicaciones de la diabetes, las prioridades de salud, y otras comorbilidades.

Un presente continuo y un futuro excitante, sin lugar a dudas.

INTRODUCCIÓN

1. DIABETES MELLITUS 1, CONTROL GLUCÉMICO Y APARICIÓN DE COMPLICACIONES CRÓNICAS.

- » *¿QUE HEMOS APRENDIDO DEL DCCT/EDIC?*
- » *ESCENARIO ACTUAL DE LA ATENCION A LA DM1.*
- » *TRATAMIENTO INSULINICO INTENSIVO.*
- » *EFFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO INTENSIVO.*
- » *COMPLICACIONES CRONICAS MACROVASCULARES.*
- » *FISIOPATOLOGIA DE LAS COMPLICACIONES DIABETOLOGICAS.*

En los primeros 15 a 20 años de la insulino terapia, aparecieron una serie de complicaciones que nunca antes se habían visto en las personas con diabetes de larga evolución (Nathan DM et al 1993). Estas complicaciones, que afectaban a los ojos, los riñones y al sistema nervioso periférico, se denominaron “**complicaciones microvasculares**”, para distinguirlas de las menos específicas de diabetes pero altamente prevalentes “**complicaciones macrovasculares**”.

La fisiopatología de las complicaciones microvasculares se debatieron intensamente a mediados del siglo XX (Boyd JD et al, 1942) Algunos médicos consideraban las complicaciones resultado de los niveles no fisiológicos de la glucemia; otros pensaban que había factores independientes de la diabetes. Hasta que llegó el estudio DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993)

¿QUE HEMOS APRENDIDO DEL DCCT/EDIC?

El estudio “Diabetes Control Complications trial”, DCCT (1982-1993), uno de los ensayos clínicos más citados en diabetes, fue un ensayo clínico controlado en 1.441 sujetos con DM1 que comparó la terapia intensiva (TI), destinada a obtener niveles de glucemia lo más cerca al rango de no diabetes con la mayor seguridad posible, con la terapia convencional (TC), cuyo objetivo era la consecución de niveles de control de glucosa asintomáticos seguros. El EDIC (1994-presente) es el estudio observacional de la cohorte DCCT.

El DCCT siguió a más del 99% de la cohorte de pacientes con DM1 durante una media de 6,5 años y demostró una reducción del 35-76% en las primeras etapas de la enfermedad microvascular con TI, con una HbA1c media de 7%, en comparación con el TC que presentó una HbA1c media del 9%. El mayor efecto adverso del TI fue un aumento al triple en el riesgo de hipoglucemia grave, que no se asoció a disminución de la función cognitiva o de la calidad de vida, pero si a una mayor tasa de sobrepeso.

El EDIC mostró el efecto duradero de las terapias iniciales asignadas a pesar de una pérdida en el tiempo de las diferencias en los objetivos glucémicos (HbA1c de 8%) en ambos grupos

(“memoria metabólica”) y ha demostrado que la reducción de las complicaciones en los estadios iniciales durante el DCCT se traduce en reducciones sustanciales de las complicaciones severas y de las enfermedades cardiovasculares a largo plazo.

Ambos estudios han proporcionado una robusta evidencia científica respecto a la DM1 y sus complicaciones y también han proporcionado las pruebas necesarias para establecer nuevas estrategias de atención a las personas con DM1 que ahora son universalmente aceptadas. En general las lecciones del DCCT / EDIC podrían resumirse en:

1. La hiperglucemia es hasta ahora el principal mediador modificable de las complicaciones a largo plazo de la diabetes tipo 1.
2. La Terapia Intensiva (TI) con el objetivo de lograr el control de la glucosa lo más cerca de lo normal como sea posible y seguro, reduce tanto el desarrollo como la progresión de la retinopatía diabética, nefropatía y neuropatía.
3. El TI reduce también las enfermedades cardiovasculares en DM1.
4. Los beneficios de TI frente al TC persisten incluso después de que las diferencias conseguidas hayan desaparecido; es la llamada memoria metabólica.
5. Para ser más eficaz, el TI debería iniciarse precozmente en el curso de la DM1.
6. Teniendo en cuenta los métodos actuales de la implementación de TI, el aumento de peso y del riesgo de hipoglucemia grave son todavía resultados indeseables.

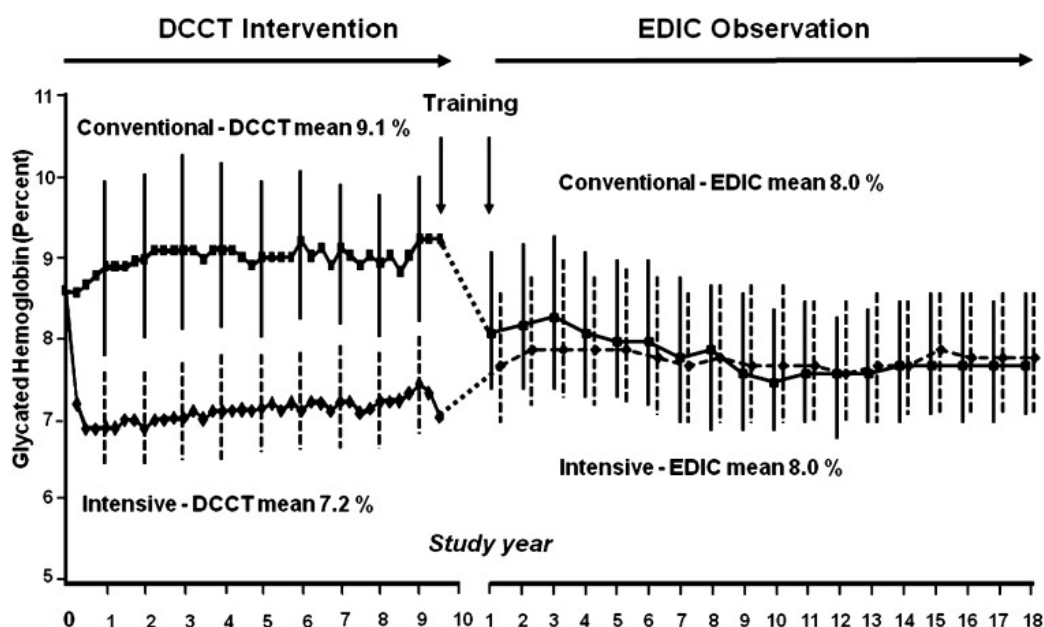


Figura 1. Media de HbA1c durante el DCCT, el periodo de entrenamiento entre el DCCT y el EDIC y el EDIC. $p = 0.001$ TI vs TC durante todo el DCCT y durante los 3 primeros años del EDIC. Nathan D et al 2013.

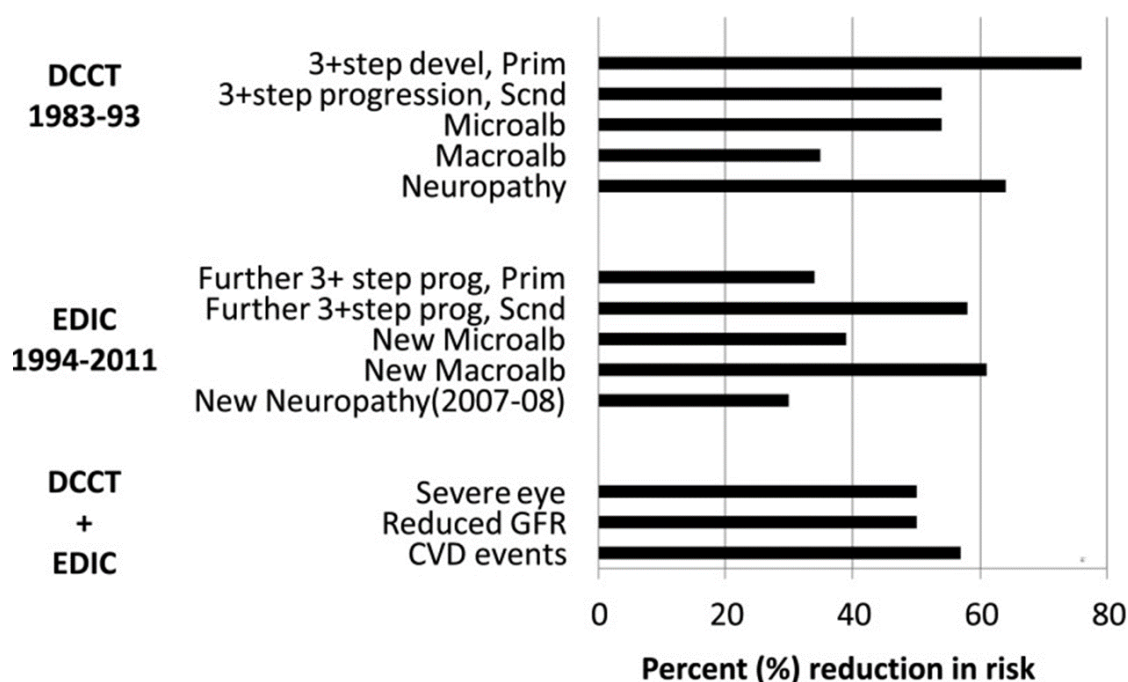


Figura 2. Resumen de la reducción en las principales complicaciones con TI en comparación con TC durante DCCT, EDIC, y los períodos de estudio combinados. *Retinopatía, prevención primaria:* desarrollo de más de 3 escalones en la escala de la Retinopatía diabética; *prevención secundaria:* desarrollo de más de 3 escalones en la escala de la retinopatía diabética en el grupo de intervención secundaria. **Microalbuminuria:** microalbuminuria definida como excreción de albúmina > 40 mg / 24 h. **Macroalbuminuria:** macroalbuminuria definida como la excreción de albúmina > 300 mg / 24 h. **Tasa Filtrado Glomerular reducida:** TFG estimada, 60 ml / min / 1,73 m². **Eventos Cardiovasculares:** enfermedad cardiovascular, incluyendo infartos de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte ECV. Nathan et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study at 30 years: advances and contributions. *Diabetes* 2013; 62:3976–3986.

Los resultados del DCCT y de su cohorte de seguimiento en el EDIC han demostrado que la mayoría de las personas con diabetes tipo 1 deben ser tratados de forma intensiva para alcanzar los niveles de HbA1c lo más cerca posible de lo normal y tan precozmente en el curso de la enfermedad como sea posible para prevenir y retrasar las complicaciones micro y macrovasculares de la enfermedad (Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group 2014, 2014). Más recientemente, el DCCT /EDIC informó que todas las causas de mortalidad también se redujeron durante los más de 30 años de seguimiento en el grupo de tratamiento intensivo DCCT original, en comparación con el grupo de tratamiento convencional original (Orchard TJ et al 2015). En consecuencia, las directrices de la American Diabetes Asociación (ADA) indican que en los adultos con diabetes tipo 1 el tratamiento debe apuntar a objetivos de HbA1c del 7,0% (53 mmol / mol) a menos que haya una razón, tal como hipoglucemias graves recurrentes que obliguen a establecer un objetivo más alto; el objetivo se fija ligeramente superior en niños y adolescentes, en el 7,5% (58 mmol / mol) tanto por la ADA 2015 y como por la Sociedad Internacional de Diabetes Infantil y Adolescente (ISPAD) (Redes MJ et al 2014).

En comparación con los métodos de tratamiento utilizados en el DCCT hace 20-30 años, la incorporación de los análogos de insulina de acción rápida y lenta, las mejoras tecnológicas incorporadas a los infusores de insulina, en los medidores de glucemia capilar, la incorporación de la Monitorización Continua de la Glucemia intersticial (MCG) y su integración en los infusores con interrupción automática en niveles bajos de glucemia o incluso de tendencias han proporcionado a los médicos y pacientes nuevas herramientas para alcanzar los niveles de HbA1c objetivo de forma más "fácil" y segura.

ESCENARIO ACTUAL DE LA ATENCION A LA DM1.

Un reciente estudio multicéntrico americano ha evaluado si los avances terapéuticos en diabetes han sido trasladados para mejorar el control glucémico a las personas con DM1. Se trata del estudio **Exchange Clinic Network** (Simmons JH et al 2013) que en una primera fase enroló a 25.833 pacientes de 2 a 95 años entre septiembre del 2010 y agosto del 2012. Los datos recogidos basalmente aportaron datos muy interesantes entre los que desatacan:

- La mayoría de los adultos y niños con DM1 no alcanzan los objetivos establecidos de HbA1c (ADA; ISPAD) (Cambell MS et al, 2014) (Simmons JH et al, 2013) (Wood JR et al, 2013).
- Hay una relación directa entre el aumento en la frecuencia de autoanálisis de glucosa y menores niveles de Hba1c (Miller KM et al 2013).
- Los factores raciales y socioeconómicos juegan un papel en las diferencias en el control metabólico así como en la utilización de los infusores subcutáneos de insulina (ISCI).
- La cetoacidosis diabética ocurre menos frecuentemente en los pacientes que utilizan ISCI frente a MDI.

En el seguimiento prospectivo del **registro DT1 Exchange** (Miller KM et al, 2015) se ha examinado de nuevo el estado general de control metabólico y el uso actual de las nuevas tecnologías en personas con DM1 en los EEUU, tomando esta vez 16.061 pacientes de 76 centros de atención diabetológica correspondientes a 33 estados del 1 de septiembre de 2013 al 01 de diciembre 2014. (Fig. 3). La HbA1c media fue evaluada por año de edad desde los 4 a los 75 años. La HbA1c media global fue de 8,4%. Durante la infancia, la HbA1c disminuyó de 8,3% a los 2-4 años de edad hasta el 8,1% a los 7 años de edad, seguido por un aumento de 9,2% a los 19 años de edad. Posteriormente, los valores medios de HbA1c disminuyen gradualmente hasta ~ 30 años de edad, se estabilizan en 7.5 a 7.8% más allá de los 30 años hasta una modesta caída por debajo 7,5% a partir de los 65 años de edad. Los objetivos ADA < 7,5 % lo alcanzan solo un pequeño porcentaje de niños y adolescentes < de 18 años (17-23 %) ; un porcentaje aún menor (14 %) de pacientes en edades de 18-25 años cumple el objetivo para adultos < 7% ; este porcentaje asciende al 30% en adultos > de 30 años (Fig.4).

Un aspecto positivo de estos datos es que los niveles medios de HbA1c en pacientes mayores de 30 años eran más bajos que el 8,0% que se observó en Pacientes DCCT / EDIC en el seguimiento de 20 años. (Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group 2014, 2014). También es positiva la observación de que muchos pacientes del registro fueron capaces de alcanzar objetivos de HbA1c sin el incremento exponencial en la frecuencia de episodios hipoglucemias severas.

El dato más duro es que la HbA1c media en los pacientes de 13 a 17 años es del 9 %, solo ligeramente inferior al 9,5 % visto en los jóvenes de 13 a 17 años al inicio del DCCT en los años 80 (DCCT,1993). Los datos derivados del DCCT / EDIC sobre el beneficio persistente de TI versus TC (7,3 vs. 9,1% durante el DCCT) sobre los resultados vasculares 20 años más tarde, sugiere que la HbA1c elevada actual vista en los adolescentes y adultos jóvenes se puede asociar a un elevado riesgo de complicaciones futuras.

Asimismo, los resultados del registro DT1 Exchange en población Americana han confirmado la utilización de infusores de insulina (ISCI) en torno al 62 %, y la utilización de la monitorización continua de la glucosa (MCG) del 7%. Aunque los resultados del registro DT1 no se basan en toda la población general y podría ser sesgada, es evidente que sigue habiendo un amplio margen de mejora en los resultados del tratamiento de la diabetes tipo 1 en todos los grupos de edad. Se deben abordar las barreras para la utilización eficaz de los tratamientos actuales como son, entre otros, la terapia ISCI, para lograr un control metabólico óptimo y precoz en personas con diabetes tipo 1.



Figura 3. T1 Exchange Clinic Network Centers El mapa incluye 76 centros en 33 estados.

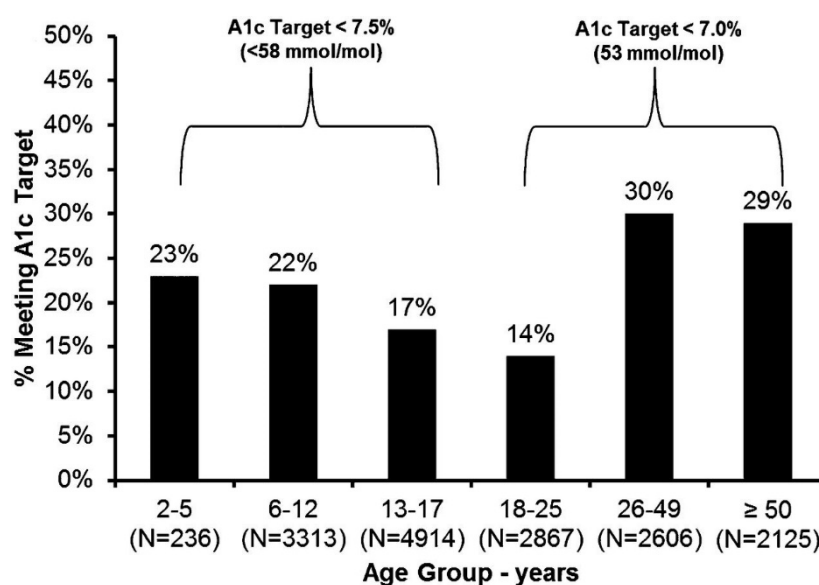


Figura 4. Porcentaje de pacientes por grupos de edad que alcanzan los objetivos ADA en HbA1c. El objetivo ADA de HbA1c en < 18 años < 7,5 % ; en > 18 años 7 %.(Tomado de Miller KM et al , 2015)

El más amplio estudio internacional sobre control glucémico en pacientes con Diabetes 1 (McKnight JA et al, 2015) ha sido presentado muy recientemente con los datos de HbA1c de registros de pacientes con DM1 de 19 países distintos describiendo el control de 324.502 personas con diabetes de todas las edades.

La proporción de pacientes con niveles de HbA1c < 7,5 % varió desde el 15,7 % al 46,4 % en las personas < 15 años, del 8,9% al 49,5 % entre las personas de 15-14 años y del 20,5-53,6 % entre las personas > 25 años. Las diferencias sexuales en cuanto al control metabólico fueron pequeñas y de significado clínico incierto.

Estos datos son la mejor representación del estado del arte actual de la atención a la diabetes en este momento y muestran que siguen sin conseguirse los objetivos establecidos por las guías clínicas y que existen importantes diferencias no del todo justificadas entre los distintos sistemas sanitarios. Todo un reto para los centros de atención a la diabetes del mundo.

En cuanto a la utilización de la terapia ISCI entre los distintos registros de las poblaciones estudiadas hay una amplia variación (del 1-93 %) en su utilización, siendo mayor en mujeres tanto por grupos de edad y como por país (McKnight JA et al, 2015)

TRATAMIENTO INSULINICO INTENSIVO

Desde el "Diabetes Control y Complicaciones Trial "(DCCT) (DCCT 1993), el término terapia "intensiva" a menudo ha implicado mucho más que un simple

objetivo del tratamiento de la glucosa en rangos de normalidad. De hecho, el tratamiento intensivo por lo general se refiere a una intervención multifactorial con un régimen intensificado y factores adicionales, tales como la educación del paciente y un aumento de la frecuencia de la monitorización de la glucemia capilar junto a la toma de decisiones en el seguimiento en comparación con el tratamiento "convencional".

A partir del estudio DCCT, la terapia intensiva insulínica (TI) se convirtió en el tratamiento estándar recomendado por todas las guías clínicas para pacientes con diabetes tipo 1. Además, la mayoría de las recomendaciones de las guías clínicas (ver Tabla 1) toman su evidencia de los resultados en HbA1c del DCCT en el que el objetivo de tratamiento del grupo de intervención fué de una HbA1c del 6,05%.

Este objetivo, sin embargo, se alcanzó en menos de 5% de los pacientes. En promedio la HbA1c en el grupo de tratamiento intensivo se redujo en 1,8% desde el 9,1% al inicio del estudio, alcanzando un nivel medio de 7,1% en todo el período de seguimiento (DCCT 1993; DCCT 1995). Los resultados mostraron una reducción sustancial en el riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares durante el periodo de seguimiento en el grupo de intervención en comparación con el grupo control. Tras un seguimiento de 6,5 años se observó que en el grupo que siguió una terapia intensiva se redujo el riesgo de aparición de retinopatía en un 75%, y de su progresión en un 54%, el riesgo de microalbuminuria descendió en un 56%, el riesgo de aparición de neuropatía se redujo en un 69% y su progresión en un 57%. Sin embargo, se observó 3 veces más riesgo de hipoglucemia grave, así como una mayor tasa de sobrepeso en el grupo con tratamiento-intensivo que en el grupo sometido a tratamiento convencional.

En general se considera que el logro de un "buen" control glucémico con evitación de episodios hipoglucémicos debe ser el objetivo primario del tratamiento para personas con DM1. Aún no está completamente claro cómo se debe definir el control glucémico "bueno" ¿Debe ser el objetivo llegar lo más cerca posible de la HbA1c al nivel de una persona sin diabetes, o podría ser un nivel más alto un buen objetivo para lograr buenos resultados a largo plazo, cuando se consideran beneficios y riesgos asociados a un estrecho control glucémico?

TABLA 1. OBJETIVOS GLUCÉMICOS PARA PACIENTES CON DIABETES MELLITUS 1 EN DIFERENTES GUÍAS CLÍNICAS.

PAÍS	GUÍA	AÑO	HBA1C
CANADÁ	Canadian Diabetes Association (Canadian 2008)	2008	≤ 7.0%
ALEMANIA	Deutsche Diabetes Gesellschaft (Martin 2007)	2007	< 7.0%
UK	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2010)	2010	< 7.5% (en caso de aumento de riesgo de enfermedad arterial < 6.5%)
USA	American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) (Rodbard 2007)	2007	≤ 6.5%
USA	American Diabetes Association (ADA 2010)	2010	< 7.0%

Desde la finalización del DCCT en 1993 la terapia intensiva de insulina así como otras innovaciones de tratamiento, tales como los nuevos análogos de insulina (Siebenhofer 2006), los infusores y sistemas integrados, se han incorporado al arsenal terapéutico de la DM1.

Estos factores tienen un impacto significativo en el curso clínico de la DM1 por lo que las perspectivas de los pacientes hoy en día son mucho mejores que lo que ha sido en el pasado (Nathan 2009). Esto, sin embargo, también implica que en el futuro muchos más personas con DM1 pueden llegar a la vejez y se planteará un importante dilema de si las metas de tratamiento, basadas en estudios efectuados en pacientes relativamente jóvenes, se pueden aplicar a un grupo de edad más avanzada.

El control estricto de la glucemia reduce el riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares de la diabetes. La evidencia de beneficio se deriva principalmente de estudios en pacientes jóvenes en las primeras etapas de la enfermedad. Estos beneficios deben sopesarse frente a los riesgos incluyendo el aumento de las hipoglucemia graves, siendo la educación terapéutica y adherencia del paciente aspectos fundamentales en la práctica. Los efectos de control glucémico riguroso parecen debilitarse una vez que las complicaciones han empezado. Sin embargo, se necesita más investigación sobre este tema. Además, no hay evidencia científica sólida sobre los efectos del control estricto de la glucosa en poblaciones de personas mayores o en los pacientes con enfermedad macrovascular desarrollada. En este perfil de pacientes, no hay evidencia firme para objetivos específicos de glucosa en sangre y los objetivos del tratamiento deben individualizarse teniendo en cuenta la edad, la progresión de la enfermedad, el riesgo macrovascular, así como el estilo de vida y las capacidades del paciente para la gestión de la enfermedad.

EFFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO INTENSIVO

Para pacientes con diabetes tipo 2, un estudio reciente ha planteado problemas en torno a que los objetivos glucémicos muy estrictos podrían potencialmente causar más daño que beneficio. El estudio ACCORD (Gerstein 2007; Gerstein 2008), que tenía un objetivo de HbA1c inferior a 6,0% en el grupo de intervención, tuvo que ser suspendido debido a un aumento de la mortalidad en este grupo. Este efecto, sin embargo, no ha sido encontrado por otros ensayos similares publicados recientemente, como el ADVANCE o VADT (Abaira 1997; Duckworth 2009).

La razón de este aumento de la mortalidad en algunos estudios, pero no en otros no ha sido aun claramente entendido, pero sugiere que circunstancias del paciente tales como la edad, factores de riesgo cardiovascular, el tipo de tratamiento hipoglucemiante y la duración de la diabetes podrían potencialmente afectar al balance de riesgos y beneficios del estricto control glucémico. Además, como se muestra en varios meta-análisis ((Montori 2009; Turnbull 2009; Yudkin 2010), ninguno de los estudios que examinan diferentes objetivos de tratamiento ha podido demostrar una superioridad clara de los menores objetivos glucémicos en cuanto a complicaciones micro o macrovasculares. Sólo para la incidencia de infarto de miocardio no fatal, se ha observado una pequeña reducción clínicamente no relevante en el grupo de intervención.

Si estas asunciones en cuanto al control estricto de la glucemia pueden aplicarse o no a personas con diabetes tipo 1 aún no está claro. Un análisis observacional de los valores de HbA1c dentro del grupo intervención del DCCT en relación con la reducción del riesgo con respecto al desarrollo de complicaciones microvasculares no pudo identificar un umbral sobre el cual una HbA1c superior se asocia con un aumento en el riesgo de estas (DCCT 1995b; DCCT 1996). Sin embargo, este análisis no ha sido realizado respecto a los resultados en complicaciones macrovasculares. Además, es problemático para asignar causalidad la asociación observacional entre HbA1c y riesgos. Los estudios observacionales muestran que el control de la glucemia es muy variable entre las personas con diabetes tipo 1 (Calvert 2009; Mortensen 1997; Thomsett 1999). Si bien parte de esta variación puede atribuirse a factores conductuales, también hay influencias biológicas que hacen un control más fácil para algunos pacientes en comparación con los demás. Por ejemplo, cambios hormonales durante la pubertad se cree que son uno de los factores que contribuyen al particular mal control observado en adolescentes (Amiel 1986). Los resultados del DCCT muestran claramente que incluso en personas con DM1 seleccionadas, altamente motivadas, tratados bajo óptimas condiciones, los niveles de HbA1c cercanos a la normalidad son extremadamente difíciles de alcanzar. Teniendo en cuenta la dificultad de lograr los objetivos de tratamiento recomendados también debemos considerar cuidadosamente todos los posibles efectos adversos.

HIPOGLUCEMIAS.

Los episodios de hipoglucemia son un problema relativamente común en personas con DM1. Las hipoglucemias severas se definen como hipoglucemias que requieren la ayuda de otra persona o suponen una pérdida de conocimiento (ADA 2015). Las tasas de episodios de hipoglucemia severa en las personas con DM1 reportados en diversos estudios se encuentran entre 62 y 320 eventos por 100 pacientes-año (Desouza 2010). No se conoce bien hasta qué punto pueden tener efectos negativos a largo plazo los episodios de hipoglucemias severas frecuentes. Varios estudios epidemiológicos han sugerido una relación entre la hipoglucemia y el riesgo cardiovascular (Desouza 2003; Gill 2009). Otros estudios han encontrado en personas con diabetes tipo 2 una asociación entre hipoglucemias y la disfunción cognitiva (Whitmer 2009). Por otra parte, mecanismos de contra-regulación fisiológicos desencadenados por bajos niveles de glucemia pueden obstaculizar el logro de valores estables y se ha demostrado que episodios de hipoglucemias frecuentes pueden provocar hipoglucemias asintomáticas o desapercibidas (Cryer 2008; Zoungas 2010).

Varios estudios han demostrado que el control intensivo de la glucosa aumenta el riesgo de episodios hipoglucémicos (DCCT 1993; Shalitin 2008). En el DCCT, la incidencia de hipoglucemia grave fue del 68% en el grupo de intervención en comparación con 35% en el grupo control (DCCT 1993); sin embargo, no se comunicó ningún aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares u otros resultados clínicos asociados con esta frecuencia más alta de episodios hipoglucémicos.

Los recientes datos del “Exchange Clinic Registry” sobre población de EEUU (Miller K et al , 2015) han permitido observar que muchos pacientes del registro fueron capaces de alcanzar objetivos de HbA1c sin el incremento exponencial en la frecuencia de episodios hipoglucemias severas. Similares descensos en HbA1c sin paralelos incrementos en episodios de hipoglucemias severas se han observado en los estudios clínicos con los nuevos análogos de insulina (Pedersen-Bjergaard U et al. 2014) , con la utilización de los nuevos sistemas ISCI (Bergenstal RM et al 2010) y con la MCG (Tamborlane WV et al 2008)

PESO

Otro efecto adverso del control estricto de la glucemia plasmática es el aumento de peso (Conway 2010). También en el DCCT, se aumentó el riesgo de aumento de peso bajo tratamiento intensivo con un 12.7% de los casos alcanzando sobrepeso en comparación con el 9,3% de los casos sometidos a tratamiento convencional (DCCT1993). En una reciente revisión Cochrane , Fullerton B et al (Fullerton B et al , 2014) también confirman la ganancia ponderal con los tratamientos intensivos aunque si esta ganancia de peso puede ser considerada realmente efecto adverso en cuanto que los pacientes entran en sobrepeso ha sido analizada sólo por el DCCT . La ganancia de peso en los cuartiles superiores en el DCCT se ha asociado con aumento de la obesidad central, insulín resistencia, dislipemia e HTA así como más aterosclerosis medida mediante c-IMT durante el seguimiento EDIC (Purnell J et al, 2013)

DOSIS DE INSULINA

La terapia intensiva MDI utilizada en el DCCT con insulina NPH se asoció con una mayor dosis de insulina en comparación con el tratamiento convencional con insulina (DCCT 1993). En estudios con animales, la hiperinsulinemia exógena puede dar lugar a un engrosamiento de las paredes arteriales, aumentando así la preocupación de que una mayor dosis de insulina podría aumentar el riesgo de la aterosclerosis. Sin embargo, en estudios en humanos los efectos de la exposición a altos niveles de insulina sobre la enfermedad cardiovascular sigue siendo polémico (Muis 2005).

CALIDAD DE VIDA.

Entre los efectos potenciales del control estricto de la glucemia en los pacientes la calidad de vida no debe ser ignorada. Muchos pacientes que alcanzaron buenos niveles de HbA1c lo lograron gracias a la adhesión a un plan de tratamiento estricto, que puede implicar restricciones en su estilo de vida, por ejemplo a través del seguimiento de una dieta estricta, autoanálisis de glucemia capilares frecuentes, las inyecciones de insulina o el registro cuidadoso de las mediciones de glucemia capilar y cálculo de la dosis de insulina con la racionalización de la dieta. Todo ello lleva su tiempo (Davidson 2004). No ser capaz de alcanzar unos objetivos de tratamiento ambiciosos también podría tener un efecto indirecto sobre el bienestar emocional del paciente mediante la creación de un sentimiento de fracaso o elevando el temor por las posibles complicaciones (Herzer 2010; Ingerski 2010; McGrady 2009).

En una reciente revisión Cochrane que analiza el control intensivo insulínico frente al convencional para personas con DM1 utilizando 12 estudios randomizados que definieron diferentes objetivos glucémicos en sus dos opciones de tratamiento, la CVRS sólo se informó en el ensayo DCCT, sin mostrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de intervención y de comparación (evidencia de calidad moderada) (Fullerton B et al . 2014).

Desde la finalización del DCCT en 1993 la terapia intensiva de insulina así como otras innovaciones de tratamiento, tales como los nuevos análogos de insulina (Siebenhofer 2006), los infusores y sistemas integrados, se han incorporado al arsenal terapéutico de la DM1.

Estos factores tienen un impacto significativo en el curso clínico de la DM1 por lo que las perspectivas de los pacientes hoy en día son mucho mejores que lo que ha sido en el pasado (Nathan 2009). Esto, sin embargo, también implica que en el futuro muchos más personas con DM1 pueden llegar a la vejez y se planteará un importante dilema de si las metas de tratamiento, basadas en estudios efectuados en pacientes relativamente jóvenes, se pueden aplicar a un grupo de edad más avanzada.

El control estricto de la glucemia reduce el riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares de la diabetes. La evidencia de beneficio se deriva principalmente de estudios

en pacientes jóvenes en las primeras etapas de la enfermedad. Estos beneficios deben sopesarse frente a los riesgos incluyendo el aumento de las hipoglucemia graves, siendo la educación terapéutica y adherencia del paciente aspectos fundamentales en la práctica. Los efectos de control riguroso de glucosa en la sangre parecen debilitarse una vez que las complicaciones se han manifestado. Sin embargo, se necesita más investigación sobre este tema. Además, no hay evidencia científica sólida sobre los efectos del control estricto de la glucosa en poblaciones de mayores o en los pacientes con enfermedad macrovascular desarrollada. En este perfil de pacientes, no hay evidencia firme para objetivos específicos de glucosa en sangre y los objetivos del tratamiento deben individualizarse teniendo en cuenta la edad, la progresión de la enfermedad, el riesgo macrovascular, así como el estilo de vida y las capacidades del paciente para la gestión de la enfermedad.

COMPLICACIONES CRONICAS MACROVASCULARES.

La enfermedad cardiovascular causa en personas con DM1 una sustancial morbilidad y exceso de mortalidad comparado con personas sin diabetes de similar edad. Hasta la llegada del DCCT la incidencia de eventos cardiovasculares no se consideraba claramente relacionada con la HbA1c en una serie de estudios observacionales (Orchard TJ et al 2006) (Orchard TJ et al 2010) (Snell-Bergeon JK 2010). Durante el DCCT, los resultados respecto a las complicaciones macrovasculares tampoco quedaron totalmente aclarados: aunque el número de eventos macrovasculares fue superior bajo tratamiento convencional que en tratamiento intensivo, el número de eventos fue pequeño, por lo que no alcanzaron significación estadística (DCCT 1995a).

Adicionalmente, en el seguimiento a largo plazo de la DCCT / EDIC si se demostró una reducción sustancial de la enfermedad cardiovascular en el grupo de los que previamente habían pertenecido a tratamiento intensivo en comparación con el previamente grupo de tratamiento convencional (Nathan et al 2005).

Los pacientes pertenecientes a la rama del tratamiento intensivo del DCCT con menores niveles de HbA1c durante el DCCT al finalizar el EDIC tuvieron menor grosor de la íntima-media carotídea (C-IMT), menor calcificación coronaria, y una menor incidencia de eventos cardiovasculares, incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte por evento cardiovascular. Estos beneficios se explicaron estadísticamente en base a la diferencia entre los grupos de tratamiento en los niveles de HbA1c. Globalmente hay un 21 % de reducción de eventos cardiovasculares primarios por cada 10 % de descenso de la media de HbA1c del DCCT (95% CI 9-30%, $p < 0.01$)

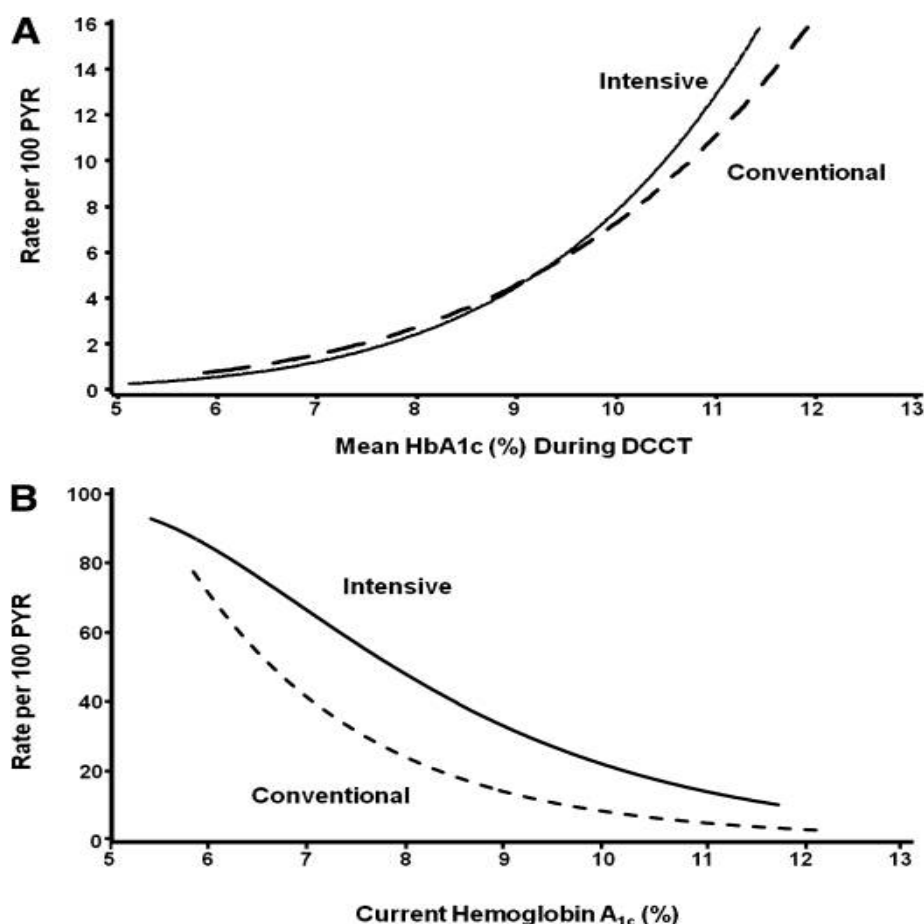


Figura 5. Incidencia acumulada de resultados clínicos cardiovasculares durante el DCCT/EDIC. A: cualquier evento primario; B: eventos cardiovasculares mayores: IAM no mortal o ACV o muerte cardiovascular (Tomado de Nathan DM et al 2005).

Un meta-análisis (Stettler et al 2006), que combina los efectos de ocho ensayos aleatorizados llega a la conclusión de que una mejora en el control glucémico reduce el riesgo de complicaciones macrovasculares [RR de eventos macrovasculares 0,38 (IC 95%: 0,26 a 0,56); RR de eventos cardíacos 0,41 (IC 95%: 0,19 a 0,87); RR de eventos vasculares periféricos 0,39 (IC 95%: 0,25 a 0,62)].

Estos resultados apoyan que el control intensivo de la glucosa reduce también las complicaciones macrovasculares.

DM1 Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.

Aunque en pacientes con diabetes 1 ha tenido lugar un descenso en la mortalidad y una importante mejora en la esperanza de vida (Disimula R et al, 2001) (Miller RG et al, 2012) en

los últimos años, nadie discute actualmente el hecho de que la DM1 incrementa el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular

La comparación de 2 poblaciones del "Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study" basado en el periodo del diagnóstico (1950-1964 vs 1965 -1980) encontró un aumento de la esperanza de vida de unos 14 años a favor de los últimos (Miller RG et al 2012). Sin embargo, el riesgo global de enfermedad cardiovascular en personas con DM1 comparado con controles esta aumentado de 2 a 3 veces en hombres y de 3 a 5 veces en mujeres.

Las personas con DM1 tienen asociado un incremento sustancial de muerte prematura comparados con la población general por encima de los 30 años fundamentalmente por enfermedad cardiovascular (Koivisto VA et al 1996) (Nishimura R et al 2001) (Shankar A ET AL 2007) (Juutilainen A et al 2008) (Preis SR et al 2009) (Schnell O et al, 2010) (Miller RG et al 2012) (Morimoto A et al. 2013). Un incremento significativo de mortalidad cardiovascular relacionada con los niveles de HbA1c se ha descrito para DM1 (Schnell O et al, 2010). Según los resultados de una amplia base de datos finlandesa, la mortalidad cardiovascular (MCV) en pacientes con diabetes 1 de 45-64 años de edad al principio de su seguimiento y con inicio de diabetes por encima de los 30 años se incrementa un 52,5 % por cada 1% de incremento de HbA1c (Juutilainen A, et al. 2008) mientras que para Diabetes 2 solo un 7,5 %. El efecto de la hiperglucemia en el riesgo de mortalidad cardiovascular parece ser más intenso en DM1 que en DM2.

En el "EURODIAB IDDM Complications Study", donde se incluyeron más de 200 pacientes con DM1 de 16 países Europeos, la prevalencia de enfermedad cardiovascular aportada fue del 9 % en hombres y del 10 % en mujeres (Koivisto VA, 1996)..

En una cohorte poblacional de 879 personas con diabetes tipo 1 de Wisconsin, la hiperglucemia se asoció tanto a mortalidad por todas las causas como a la mortalidad cardiovascular (Shankar A et al, 2007). Al inicio del estudio (1980-1982), los pacientes estaban libres de enfermedad cardiovascular y fueron seguidos hasta diciembre de 2001. Los riesgos relativos comparativos del cuartil más alto de HbA1c ($\geq 12.1\%$) con el cuartil más bajo ($\leq 9.4\%$) fueron 2,42 (95% IC: 1.54, 3.82; p-tendencia = 0,0006) para todas las causas de mortalidad y 3.28 (IC del 95%: 1.77, 6.08; p-tendencia <0,0001) para mortalidad cardiovascular. Esta asociación estuvo presente en ambos sexos, e independiente de la duración de la diabetes, el tabaquismo, la hipertensión y proteinuria. (Shankar A et al, 2007)

En un estudio japonés, que incluyó pacientes con diabetes tipo 1, que fueron diagnosticados a una edad de <18 años entre 1965 y1979, la enfermedad cardiovascular fue identificada como la causa principal de muerte en la diabetes de más de 20 años de duración (Morimoto A et al. 2013).

Otros estudios han mostrado que tanto la hiper como la hipoglucemia son factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (Lung TW et al 2014)

A largo plazo algunos autores sin embargo han comunicado que a similar edad al diagnóstico, en comparación con el tipo 1, los pacientes con diabetes tipo 2 tienen más complicaciones y mayor mortalidad (Constantino MI, et al. 2013.).

Muy recientemente se ha publicado un estudio observacional derivado del registro nacional sueco con 33.915 pacientes con DM1 donde cuantifica por primera vez el exceso de riesgo de mortalidad por cualquier causa y de muerte cardiovascular en función de los distintos niveles de HbA1c (Lind M et al, 2014): los autores confirman mayor riesgo tanto de muerte por todas las causas como por causa cardiovascular en DM1 y mayor a mayores niveles de HbA1c frente a controles sanos. Los autores confirman que incluso las personas con DM1 y HbA1c < 6,9 % tuvieron un riesgo de mortalidad por cualquier causa o por causa cardiovascular por encima de sus controles de similar edad y sexo; también se observa como en otros estudios un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular en mujeres (Lind M et al, 2014). Para los pacientes con diabetes que tenían muy mal control glucémico, los riesgos de muerte por cualquier causa y de muerte por causas cardiovasculares fueron respectivamente 8 y 10 veces más altas que los de la población general. En este estudio el aumento de los riesgos de muerte por cualquier causa y de muerte por causa cardiovascular de los pacientes con DM1 que tienen un buen control de la glucemia es inexplicable. La naturaleza observacional de estudio no permite excluir algunas variables de confusión.

En otro análisis de los datos del registro nacional sueco Steineck I et al han documentado recientemente (Steineck I et al.2015) la relación entre el tipo de terapia insulínica intensiva y la mortalidad cardiovascular; han estudiado personas con diabetes tipo 1 (2441 ISCI vs 15.727 MDI) durante un seguimiento medio de 6,8 años. Las personas en tratamiento con terapia ISCI tuvieron una reducción del 45% de riesgo de enfermedad coronaria mortal, 42 % para enfermedad cardiovascular mortal y un 27% para todas las causas de mortalidad. Los autores lo relacionan con la posible reducción de las hipoglucemias severas o a la menor frecuencia y duración de las hiperglucemias asociada a la terapia ISCI, pero reconocen que el efecto observado podría ser atribuible tanto a la propia infusión continua de insulina como a la mayor frecuencia de autoanálisis de glucosa, a una mayor motivación para controlar la glucosa en la sangre, o un mejor conocimiento acerca del manejo de la diabetes.

FISIOPATOLOGIA DE LAS COMPLICACIONES DIABETOLOGICAS.

La hiperglucemia a largo plazo, tanto en DM1 como DM2, conduce a las complicaciones microvasculares y macrovasculares. El daño microvascular afecta especialmente a la retina, riñones, y al sistema nervioso tanto autónomo como periférico, mientras que el corazón, el cerebro y los miembros inferiores se ven afectados por el daño tanto micro como macrovascular (Ryden L et al. 2007). En DM1 si se compara con DM2, la relación de la hiperglucemia con la micro y con la macroangiopatía parece ser más potente (Juutilainen A, et al: 2008) (Standl E, 1996). Los factores que se relacionan con las complicaciones diabetológicas son:

ESTRÉS OXIDATIVO

La sobreproducción de superóxido inducida por hiperglucemia en la cadena de transporte de electrones mitocondrial parece ser el elemento clave en la activación de todas las otras vías involucradas en la patogénesis de complicaciones diabéticas (Figura 6) (Ceriello A et al, 2003; Ceriello A et al 2005)

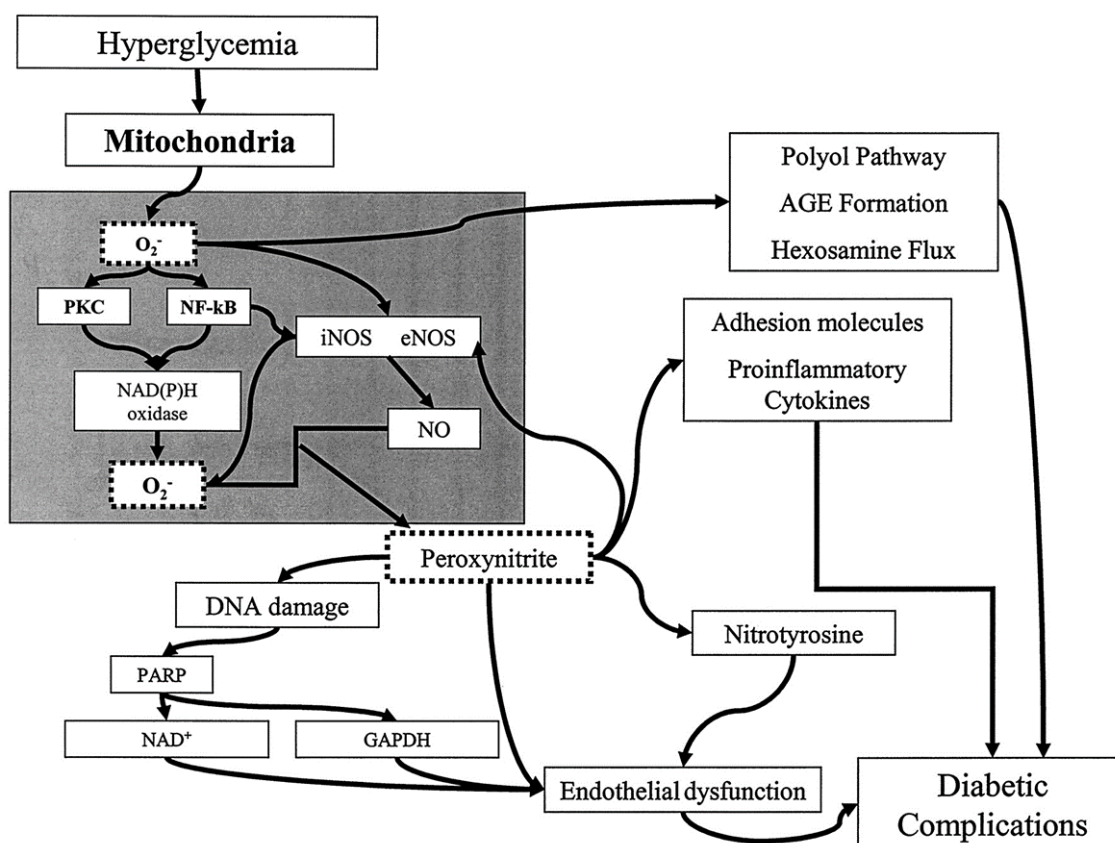


Figura 6. Hiperglucemia y stress oxidativo.

Estas incluyen un aumento en el flujo de la vía de los polioles y de la formación de productos finales de glicación avanzada, una activación de la proteína quinasa C y del factor nuclear κ B (NF- κ B) y un aumento en el flujo de la vía hexosamina. La sobreproducción de superóxido se acompaña de una mayor generación de óxido nítrico y la formación del fuertemente oxidante peroxinitrito que a su vez es dañino para el ADN (Ceriello A et al, 2003; Ceriello A et al 2005).

Debido a este daño en el ADN, se produce una rápida activación de Difosfato de adenosina [ADP] –ribosa-polimerasa y a su vez se agota la concentración intracelular del sustrato nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺), disminuye la velocidad de la glucólisis, el transporte de electrones y la formación de adenosintrifosfato (ATP). Además se estimula la ADP-ribosilación de la gliceraldehído 3-fosfatodeshidrogenasa (GAPDH). Estos procesos resultan en una disfunción endotelial aguda, que contribuye a la génesis de las complicaciones diabéticas (Ceriello A et al, 2003; Ceriello A et al 2005).

INFLAMACIÓN

También se supone que un aumento de citoquinas inflamatorias puede contribuir a la inestabilidad de la placa ateromatosa en los pacientes con diabetes (Desouza CV et al 2010). Varios marcadores inflamatorios, incluyendo la proteína C-reactiva, interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8), factor necrosis tumoral alfa (TNF- α) , y la endotelina-1 se incrementan durante la hiperglucemia. La acumulación de citoquinas inflamatorias se asume que causan daño endotelial y anormalidades en la coagulación, lo que resulta en una mayor riesgo de eventos CV (Desouza CV et al 2010)

HIPERCOAGULABILIDAD

El sistema de coagulación se altera debido a cambios en los niveles de los factores de coagulación y / o en su actividad. Los niveles plasmáticos de factores pro coagulantes se incrementan mientras disminuye la capacidad fibrinolítica (Alzahrani SH et al, 2010). La hiperinsulinemia produce un aumento de la síntesis hepática de los factores protrombóticos como son el fibrinógeno y el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), creando de este modo un medio trombótico. Por otra parte, la diabetes provoca modificaciones cuantitativas en los factores de coagulación, incluyendo la glicación y la oxidación de los mismos que también aumentan el riesgo de trombosis (Alzahrani SH et al, 2010)

Hay un importante interés en identificar marcadores predictores del alto riesgo para el desarrollo de las complicaciones micro-macrovasculares en personas con diabetes. Varios biomarcadores de disfunción endotelial, inflamación e hipercoagulabilidad se han asociado con el desarrollo de las complicaciones macrovasculares de la diabetes (Costacou T, et al 2005),(Devaraj S et al 2006),(Hayaishi-Okano R et al 2002),(Huvers FC,et al 1999),(Klein RL, et al 2003), (Targher G et al. 2005). Sin embargo la mayoría de los estudios realizados han sido con un pequeño número de pacientes, utilizando una sola medida y en un solo momento. Por tanto no hay actualmente una evidencia importante del valor de los distintos biomarcadores como predictores de las complicaciones diabetológicas.

En un reciente estudio derivado de la cohorte DCCT/EDIC (Hunt K et al. 2015) se ha examinado la asociación longitudinal entre aterosclerosis subclínica medida por el grosor de la íntima media carotídea (EDIC a los 1, 6 y 12 años) y los reactantes de fase aguda (fibrinógeno y PCR), de trombosis (fibrinógeno y PAI 1), citokinas/adipokinas (TNFR-1 y -2, PAI 1, IL6) y marcadores de disfunción endotelial (SICAM, SVCAM y E-selectina).

La medición del grosor de la íntima media carotídea ha sido establecido como un marcador precoz cuantitativo de la aterosclerosis generalizada debido a su asociación con resultados cardiovasculares (Bots ML et al 1997) (Chambless LE et al 1997), con los factores de riesgo cardiovascular (O'Leary DH et al 1991) (Heiss G et al 1991) así como aterosclerosis en otros lechos arteriales (Bots ML et al 1993) (O'Leary DH 1992).

Aunque estudios previos de este grupo comunicaron que los niveles de fibrinógeno medidos en el EDIC a los 4-6 años se asociaban con la progresión de la c-IMT del año 1 al 6 (Lopes-Virella MF et al 2008), estos resultados no han sido confirmados en este más reciente estudio. Los resultados de este último (Hunt K et al. 2015) indican que la mayoría de los biomarcadores de forma individual no son predictores ni se asocian a aterosclerosis subclínica. Solo los scores compuestos obtenidos de la suma de los biomarcadores medidos al final del EDIC se asociaron con aterosclerosis subclínica. Esto es, que la relación temporal entre los niveles de biomarcadores y la progresión de la aterosclerosis subclínica no está clara; estos resultados vienen a sugerir que estos biomarcadores tienen poca relevancia tempranamente en la historia natural de la aterosclerosis (Hunt K et al. 2015). Además, no existe un punto de corte de algunos de estos marcadores específicos de inflamación, función endotelial o hipercoagulabilidad que tenga un valor predictivo para la presencia de aterosclerosis subclínica.

En RESUMEN, el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT 1993) y su seguimiento (EDIC) demostraron por primera vez que el manejo intensivo de la diabetes tipo 1 y la mejora del control glucémico reducen la incidencia de complicaciones tanto micro como macrovasculares. Sin embargo y a pesar de una importante mejora en las expectativas de vida, los pacientes con diabetes tipo 1 tienen un riesgo aumentado de mortalidad cardiovascular, una evidencia a menudo no reconocida. Tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia se reconocen hoy como factores de riesgo cardiovascular.

La estrategia terapéutica para las personas con DM1 debe basarse en la valoración de forma integrada de todos los factores de riesgo y en el manejo de los mismos. La estimación de este incrementado riesgo cardiovascular incluye el papel de marcadores subrogados a los que tendremos que prestar más atención en el futuro; el uso de c-IMT junto a varios paneles de biomarcadores serán capaces de identificar de forma no invasiva a pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular. Mientras tanto, un optimizado control glucémico se considera la opción más prometedora. Es más, recientes datos derivados de estudios observacionales apuntan a que el tratamiento intensivo insulínico con terapia ISCI se asocia con menor riesgo de enfermedad coronaria mortal, enfermedad cardiovascular mortal y mortalidad por todas las causas. Otros estudios y otros diseños deberán confirmar estos resultados.

2. DIABETES MELLITUS 1 Y SISTEMAS DE INFUSIÓN SUBCUTÁNEA DE INSULINA.

- » LA EVIDENCIA CIENTÍFICA
- » SEGURIDAD Y EFICACIA DE LAS DIFERENTES INSULINAS EN TERAPIA ISCI
- » INDICACIONES. SELECCIÓN DE CANDIDATOS.
- » LAS LINEAS BÁSICAS DEL TRATAMIENTO ISCI.
- » OBJETIVOS GLUCÉMICOS.
- » ISCI Y VIDA COTIDIANA.
- » ISCI Y EDUCACION DIABETOLOGICA.
- » MODELOS ISCI COMERCIALIZADOS.
- » EL FUTURO.

Los infusores subcutáneos de insulina (ISCI) y las múltiples inyecciones diarias (MDI) son actualmente formas de tratamiento intensivo con insulina, siendo la última más ampliamente utilizada por su menor complejidad y coste (Colquitt J et al 2004) (Radermecker R et al 2004).

Desde 1978 en que J. Pickup (Pickup J et al, 1978) publicó su primer artículo de terapia ISCI hasta 1985 en que la Asociación de Diabetes Americana (ADA) aprobó este tratamiento como alternativa a la terapia MDI, realmente la auténtica incorporación clínica no ha sucedido hasta los albores del siglo XXI, coincidiendo con la incorporación de los análogos de insulina rápida junto a importantes avances tecnológicos de los sistemas de infusión. En los últimos años, el mayor incremento en su utilización se ha producido en la edad pediátrica. El tratamiento de la DM1 en los niños tiene algunas peculiaridades como: tener una alta sensibilidad a la insulina, patrones impredecibles de ingesta, gran variabilidad en el ejercicio y actividades diarias, gran vulnerabilidad ante las hipoglucemias, menor capacidad para avisar de las mismas, y mayor repercusión de las hipoglucemias sobre las capacidades cognitivas. La Asociación Americana de Pediatría en su documento de consenso (Eugster EA et al 2006) afirma que este tipo de tratamiento es seguro y eficaz y que es una opción válida para pacientes pediátricos seleccionados de cualquier edad.

La terapia ISCI requiere que el paciente utilice un sistema electromecánico portátil que infunde insulina rápida (actualmente análogos de rápida) con tasas basales preseleccionadas (Pickup JC 2012). La infusión puede ser aumentada por el paciente para la ingesta de alimentos [Pickup JC 2012]. El sistema en sí consta de un motor a pilas, un mecanismo de control computarizado, un depósito de insulina, y un equipo de infusión (cánula subcutánea y catéter). Los recientes avances en esta tecnología del infusor han supuesto el desarrollo de sistemas integrados con monitores continuos de glucemia intersticial a tiempo real [Bergenstal RM et al, 2010]. Un avance también reciente son las denominadas "Patch Pumps" en las que el depósito y el equipo de infusión integrada se adhieren a la piel.

Mientras los recientes avances en la tecnología de los infusores permiten a los pacientes opciones avanzadas (calculadores de bolos, distintos tipos de perfiles de bolos, basales temporales, conexiones telemáticas etc.) para adaptarla a la vida cotidiana, el desarrollo de moléculas de insulina modificados también ha permitido avanzar en cuanto a la insulina a utilizar. Aunque la Insulina humana regular (R) fue la que se utilizó durante los primeros años de la terapia ISCI [Misso ML et al, 2010) (Bode B, 2002), los análogos de insulina de acción rápida (ARs) ahora se consideran las insulinas de elección en estos sistemas [Pickup JC 2012), [Battelino T et al 2007].

EVIDENCIA CIENTÍFICA. COMPARACION DE ISCI VS MDI.

En este momento en que la insulina utilizada en ISCI son los ARs [Cummins E et al, 2010), al evaluar las ventajas y desventajas de estos sistemas frente a MDI, el comparador ideal sería MDI con análogos de lenta. Hasta la fecha, sin embargo, se han reportado pocos de estos ensayos comparando MDI con análogos y los que existen son generalmente pequeños (Cummins et al, 2010). En una revisión sistemática llevada a cabo por Cummins et al (2010)se informa que, en adultos, los escasos estudios randomizados que existen MDI /Análogos vs ISCI /Análogos (4 estudios) no encuentran diferencias metabólicas y reconocen que a) Son necesarios estudios randomizados que comparen ambas opciones avanzadas de tratamiento intensivo y b) Se lleven a cabo las dos opciones con similar soporte educativo. Aunque se da preferencia a la evidencia más fuerte disponible (es decir, a los resultados de las revisiones sistemáticas y meta-análisis) y a las guías clínicas, es necesario reconocer que los meta-análisis tiene como objetivo llevar a cabo un resumen de la bibliografía disponible, pero no están centrados en la "toma de decisiones clínicas", y por lo tanto pueden dar resultados que no reflejan con precisión los méritos relativos de ISCI y MDI en poblaciones específicas de pacientes (Pickup JD et al. 2013).

Dada la administración continua de insulina basal con un perfil adaptado individualmente, la terapia ISCI puede imitar mejor la fisiología. Las conclusiones de los estudios relacionados con el uso de ISCI en pacientes adultos con DM1 son consistentes. Numerosas revisiones sistemáticas y metaanálisis han concluido que este modo de administración de insulina - cuando se utiliza con insulinas rápidas o análogos de rápida - es más eficaz que MDI- la mayor parte de los estudios efectuados con NPH - en la disminución de HbA1c en la población con DM1 (Cummins E et al, 2010,) (Misso ML et al, 2010) (Fatourechi MM et al, 2009) (Golden SH et al, 2012) (Ontario Health Technology Assessment 2009;) (Jeitler K et al 2008) (Pickup J et al, 2002,) (Colquitt JL et al 200). Las magnitudes de las diferencias entre ISCI y MDI en HbA1c al final de su tratamiento en ensayos clínicos seleccionados controlados aleatorizados se muestran en la Figura 6 (Misso ML et al, 2010). Por otra parte, las mejoras en el control glucémico que se producen después de la introducción de la terapia ISCI - que son más marcadas en pacientes con mal control al inicio de los estudios (Cummins E et al, 2010) (Pickup JC et al 2008) (Pickup JC et al 2006) (Retnakaran R et al 2004) - se asocian frecuentemente con

una dosis más baja de insulina diaria que se requiere con MDI (Cummins E et al, 2010) (Pickup J, et al 2002).

Los tres metanálisis generales más importantes (Pickup J et al, 2002) (J. Weissberg-Benchell, et al 2003) (K. Jeitler et al, 2008), cifran la mejora del control glicémico cuantificado por HbA_{1c} respectivamente en - 0.51% - 0.95% y - 0.55%.

Tres metaanálisis específicos de estudios clínicos randomizados han investigado la asociación entre la terapia ISCI y la hiperglucemia. Los tres análisis encuentran que la terapia ISCI se asocia con mejora en HbA_{1c} frente a MDI sin una mayor tasa de hipoglicemias (Jeitler K, et al 2008) (Fatourech MM et al 2009) (Monami M, et al 2010).

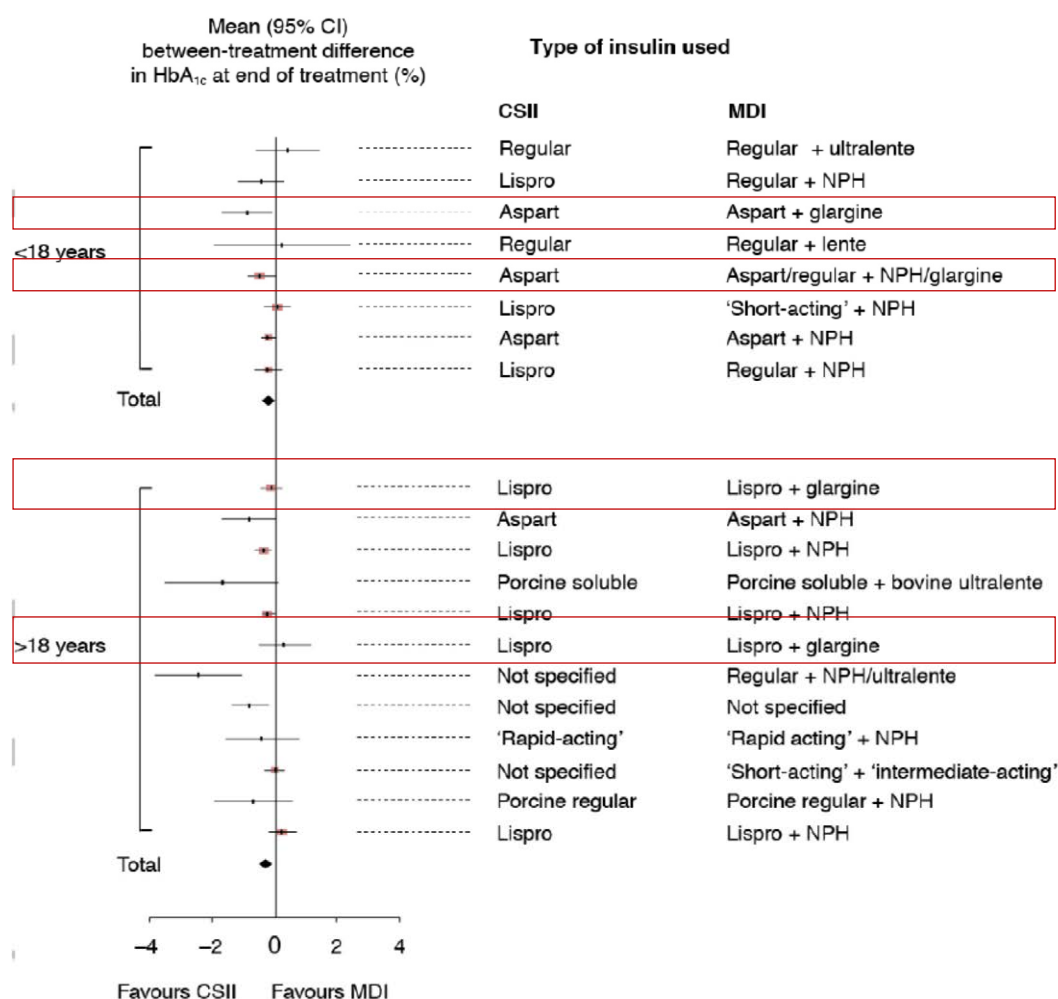


Figura 6. Meta-análisis.Revisión Cochrane. Efecto de terapia ISCI vs MDI en adultos y niños con DM1. [Misso M et al, 2010]. Metanálisis de 12 estudios randomizados que comparan ISCI vs MDI en pacientes adultos con DM1 demuestran una diferencia estadísticamente significativa en HbA_{1c} a favor de ISCI 0.29 (95% CI, 0.06% to 0.52%) Solo 2 estudios son con análogos de lenta (Glargine), en rojo. En población pediátrica, el metanálisis de 8 estudios randomizados también está a favor a la

terapia ISCI (0.22% [0.03% to 0.41%]). Solo 2 estudios son con análogos de lenta (Glargine), en rojo; CI, intervalo de confianza; CSII, continuous subcutaneous insulin infusion; MDI, multiple daily injections; NPH, neutral protamine Hagedorn; T1DM, Diabetes

La mayoría de las revisiones no aportan evidencia clara de un efecto beneficioso de ISCI, en comparación con MDI, en el riesgo de hipoglucemias leves o graves en estos pacientes (Golden SH, 2012) (Ontario Health Technology Assessment 2009) (Jeitler K et al 2008) (Jacobsen IB et al 2009). El uso de ISCI no obstante, a pesar del descenso de HbA1c no se ha acompañado de un aumento del riesgo de hipoglucemia [Jacobsen IB et al 2009], que no es poco ; dos revisiones han concluido que el riesgo de hipoglucemia severa es menor en pacientes con ISCI vs MDI (Misso ML, et al, 2010) (Pickup JC, et al, 2008) y Fredheim et al (Fredheim S et al 2014) recientemente han encontrado con los datos pediátricos del registro danés que la terapia ISCI puede reducir la tasa de hipoglucemias severa en un 27 % comparado con MDI. Estratificando por tipo de tratamiento MDI las pautas pre-mix y las NPH incrementan la tasa de hipoglucemias severas en 1,9 y 1,6 episodios por 100 pacientes/año respectivamente frente a ISCI, siendo comparables MDI con análogos de lenta y terapia ISCI (Fredheim S et al 2014).

Las distintas "Guías clínicas" actuales generalmente apoyan estos hallazgos clínicos, aunque ninguna recomienda el uso de primera línea del ISCI en pacientes con DM1 (Tabla 2)

Además del descenso en hemoglobina glicosilada (HbA1c), la terapia ISCI permite una mejoría en las oscilaciones glucémicas (Lepore G, 2004) (D.Bruttomesso 2008), en la glucemia media diaria, en la glucemia basal y en las dosis de insulina, al mismo tiempo que puede mejorar la calidad de vida de los pacientes al permitir flexibilizar los horarios y la administración de dosis extras de insulina sin necesidad de aumentar el número de inyecciones. Tiene el inconveniente de un coste elevado y la necesidad de un equipo de profesionales formados específicamente para esta terapia y con tiempo suficiente de dedicación a pacientes en Unidades de Diabetes de referencia.

En cuanto a la evidencia sobre la **eficacia de la terapia ISCI a largo plazo**, mientras que los beneficios de esta alternativa a corto plazo (< 2 años) han sido demostrados por algunos autores (Gimenez M et al 2007) (Anarte M et al 2010), los estudios a más largo plazo (> de 4 años) son escasos tanto en pacientes pediátricos (Sulli N et al 2006) (Scrimgeour L et al 2007)(Shalitin S et al 2010)(Hughes CR et al 2012)(Batajoo Ret al. 2012)(Weinzimer SA. et al 2004) como en adultos (Bode B et al 1996) (Bruttomesso D 2002) (Aberle I et al 2008) (Garmo A et al 2011) (Carlsson B-M et al 2013) (Cohen et al, 2013) (Nixon R et al 2014) (Tabla 3). En ellos se describe como generalmente la HbA1c suele mejorar hasta alcanzar un nadir a los 0,5-2 años con un ligero deterioro en los años siguientes.

Algunos autores refieren que las principales ganancias asociadas a la terapia ISCI se obtienen en satisfacción y calidad de vida (Bode BW et al 2007) (Hoogma R et al 2006). Sin embargo, son escasos los estudios que evalúan de forma integrada a largo plazo las variables psicológicas y la calidad de vida (Gimenez G et al 2007) (Nicolucci A et al 2008) (Anarte M et al 2010) a largo plazo (> 2 años). En este último estudio retrospectivo de nuestro grupo, Anarte M y cols, 2010

concluyen que los pacientes con DM1 tratados con ISCI mejoran significativamente tanto su HbA1c como su calidad de vida y el estado emocional (depresión) desde los 6 meses de inicio con mantenimiento de este beneficio tras 2 años de seguimiento.

TABLA 3. ESTUDIOS LONGITUDINALES CON TERAPIA ISCI EN POBLACIÓN ADULTA.

Autores	Años	Tipo de muestra	País	Resultados
Bibergell et al. (1987)	3	Adultos	Alemania	Efecto positivo de ISCI en el metabolismo, así como en el curso de fases tempranas de microangiopatía y neuropatía. La mayoría de los pacientes que tuvieron una alta <i>motivación</i> antes de iniciar el tratamiento con ISCI mantuvieron una <i>motivación positiva</i> a lo largo del tratamiento. Necesidad de evaluar un periodo más amplio.
Bode. et al. (1996)	4	Adultos	Estados Unidos	Reducción de hipoglucemias severas.
Bruttomesso et al. (2002)	7,4 ±0,4	Adultos	Italia	Disminuye la HbA1c durante el primer año de tratamiento y se mantiene a lo largo del estudio. Disminuye: número de hipoglucemias graves, cetoacidosis, necesidad de insulina diaria, número de visitas a consulta y número de hospitalizaciones.
Linkeschova et al. (2002)	2	Adultos	Alemania	Disminución de 1c e hipoglucemias. El aumento de calidad de vida fue mayor en ISCI que en tratamiento con terapia insulínica convencional intensificada.
Gimenez et al. (2007)	2	Adultos	España	Reducción de: necesidad de insulina, hipoglucemias leves y graves. Incremento del índice de masa corporal y de la calidad de vida
Scheidegger et al. (2007)	1	Adultos	Suiza	Aumento de la calidad de vida: los pacientes con diabetes tipo 1 se mostraron más satisfechos con el tratamiento recibido (ISCI) respecto a su control metabólico, así como a factores psicosociales, estado físico y protección frente a las hipoglucemias y complicaciones. Además, los pacientes informaron que el tratamiento ISCI les ofrecía mayor flexibilidad en las rutinas diarias, tiempo libre y dieta que el previo (terapia insulínica convencional intensificada).
Aberle et al. (2008)	5	Adultos	Alemania	Disminución de HbA1c mayor en ISCI que en terapia insulínica convencional. Estabilidad de los resultados.
Anarte et al. (2010)	2	Adultos	España	A los 2 años de tratamiento <i>mejoras</i> en: depresión, calidad de vida y HbA1c. El mayor descenso en las puntuaciones se produjo a los 6 meses. Los pacientes con mal control glucémico basal mejoraron a los 2 años.
Garmo et al. (2011)	4	Adultos	Suecia	Reducción de HbA1c al primer año. También se produce una disminución a los 2 y 4 años. Los pacientes con ISCI tienen mayor satisfacción con el tratamiento con respecto a valoración basal.
Carlsson et al. (2013)	5,5	Adultos	Suecia	Reducción de HbA1c desde el primer año de tratamiento manteniéndose a los 5 años.
Cohen et al. (2013)	39 ±26 meses	Adultos	Australia	Reducción de HbA1c con respecto a la basal desde los 6 meses, manteniéndose hasta el final del estudio. A los 6 meses disminuye: media y desviación típica de glucosa en sangre y porcentaje de hiperglucemias.
Nixon et al. (2014)	5	Adultos	Reino Unido	Pacientes con mal control glucémico (HbA1c>8%). Clasifican a los pacientes en función a su respuesta a ISCI. 3 tipos de respuesta: pacientes que primero mejoran y luego empeoran; mejoran y se mantiene a los 5 años; no cambian significativamente con respecto a la evaluación inicial.

En resumen, cuando se comparan los actuales tratamientos intensivos MDI con análogos de lenta (glargina) vs ISCI, diversos metanálisis tanto para niños (Pankowska, E, 2009) como para adultos (Pickup JC 2002) han concluido que la terapia ISCI consigue menores niveles de HbA1c, con menores requerimientos insulínicos, menor ganancia ponderal, menores hipoglucemias severas, sin incremento de episodios de cetoacidosis y una mejora en la calidad de vida. Además, es más efectiva en pacientes con mayores HbA1c (Retnakaran R et al 2004). También se ha descrito una menor variabilidad glucémica que va desde un 5-12 % en un estudio randomizado en pacientes con buen control metabólico previo (Bruttomesso D et al 2008) hasta un 50 % (Lepore G et al 2010). Lepore et al. (2009) han publicado incluso un estudio multicéntrico retrospectivo en el que comunican que la terapia ISCI puede enlentecer la progresión de las complicaciones microvasculares diabéticas, siendo la tasa de excreción de albúmina menor en pacientes ISCI vs MDI tras 3 años de seguimiento.

Distintos estudios (NICE 2008) han delimitado que la terapia ISCI es coste efectiva fundamentalmente en 2 situaciones clínicas: pacientes con D1 en MDI con elevadas HbA1c y/o la presencia de hipoglucemias incapacitantes. La evidencia disponible estima que el porcentaje de pacientes adultos con diabetes tipo 1 que podría beneficiarse de terapia ISCI está entre un 10 % y un 15-20 % (Pickup J, 2006).

SEGURIDAD Y EFICACIA DE LAS DIFERENTES INSULINAS EN ISCI Y ADULTOS.

Los análogos de insulina rápida (AR) son las insulinas de elección para la terapia ISCI [Pickup JC. Et al 2012]. Esto viene avalado por los resultados de varios meta-análisis, los primeros de los cuales concluyeron que, cuando se utilizan en ISCI los AR resultan en una reducción modesta pero significativa de la HbA1c en comparación con la insulina soluble (Colquitt J, et al 2003). Este último meta-análisis, que incluyó datos sobre la insulina aspart y la insulina lispro solamente, también encontró que los pacientes prefieren AR frente a la rápida. Una meta-análisis posterior, realizado por la "Colaboración Cochrane", concluyó que, en pacientes con DM1 que están utilizando ISCI, los AR se asocian a un beneficio pequeño pero significativo en el control glucémico a largo plazo en comparación con la R (Siebenhofer A et al 2006). Estos dos meta-análisis han sido avalados por un más reciente meta-análisis del 2009 [Jacobsen IB et al, 2009], que aunque no se limitaba solo a terapia ISCI confirma las conclusiones de los informes anteriores: mejor control glucémico con AR [insulina aspart o insulina lispro] frente R así como la demostración de menor riesgo de hipoglucemias.

De los tres ARs actualmente en uso (aspart o lispro y glulisina), hay muchos más datos de ensayos relacionados con la utilización de la insulina aspart y lispro que de la utilización de la insulina glulisina [Siebenhofer A et al 2006]. El uso más extendido de las insulinas aspart y lispro es apoyada por estudios con ISCI que han demostrado mayores tasas de oclusión y de hipoglucemia sintomática con insulina glulisina que con cualquiera de los otros AR (Bode BW et al, 2011) (Van Bon AC et al, 2011) (Kerr D et al, 2013), sin diferencias importantes entre Aspart y Lispro (Bode B et al 2002) (Di Bartolo P et al 2008) (Tamborlane WV et al 2012).

INDICACIONES. SELECCIÓN DE CANDIDATOS

El tratamiento con ISCI puede aplicarse a cualquier edad de la vida con buenos resultados metabólicos. Pero no todos los pacientes se benefician de este tratamiento. Pickup et al (2006) indican que los pacientes que más se benefician del cambio de tratamiento (MDI a ISCI) son aquellos que presentan hipoglucemias frecuentes e imprevisibles, altos niveles de glucosa en sangre y una HbA1c elevada y que no mejoran con el tratamiento MDI, consiguiendo una reducción mayor del riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares. En cualquier caso, es conveniente haber intentado una intensificación del tratamiento insulínico con análogos de insulina rápida y lenta en terapia Basal –Bolo antes de pasar a un tratamiento con ISCI. Los mejores resultados se obtienen en pacientes psicológicamente estables y con capacidad intelectual suficiente. La elección adecuada del paciente es fundamental para optimizar el éxito y disminuir los riesgos asociados a estos sistemas. Cuando es utilizada correctamente, la terapia ISCI es segura y efectiva presentando algunas ventajas para poblaciones especiales como pacientes pediátricos, adolescentes y mujeres embarazadas. En las guías clínicas al uso (Tabla 3), no se indica actualmente para DM2, pero tras recientes trabajos esta asunción está empezando a cambiar (Reznik Y et al, 2014) (Conget I et al, 2015). En la Tabla 4 (Barrio et al. Biblioteca SED 2009) quedan reflejadas las indicaciones y contraindicaciones de la terapia ISCI.

TABLA 3. GUÍAS CLÍNICAS SOBRE LA UTILIZACIÓN DE LA TERAPIA ISCI EN DM.

PACIENTES	ORGANIZACIÓN	RECOMENDACIONES
ADULTOS		
DM1	NICE 2008	Indicación de ISCI a pacientes que han experimentado mal control glucémico o hipoglucemias incapacitantes con MDI
	SFD 2009	La terapia ISCI debe considerarse en pacientes con : » HbA1c elevadas a pesar del tratamiento intensificado MDI » Hipoglucemias de repetición » Marcada variabilidad glucémica. » Requerimientos de insulina variables » Alergia a la insulina. » Impacto negativo de MDI en su vida social o profesional
DM2	NICE 2008	ISCI no recomendada
	SFD 2009	La terapia ISCI debe considerarse en pacientes: » Fallo de MDI » Altos requerimientos de Insulina/ insulínresistencia » Alergia a la insulina
NIÑOS.DM1		
< 12 años	NICE 2008	La terapia ISCI es la opción si la MDI es impracticable o inapropiada.
12-18 años	NICE 2008	Los mismos criterios que los adultos para utilización de la terapia ISCI. Todos los pacientes en este grupo de edad deberían intentar un tratamiento MDI
Todas las edades	SFD 2009	Todos los criterios para la utilización de ISCI en adultos son aplicables a niños y adolescentes. Además debe ser considerada como primera línea en pacientes pediátricos en los que la MDI no es factible por razones prácticas y en: diabetes neonatal / diabetes de inicio precoz Inestabilidad glucemia (niños muy pequeños) .
	IDF/ISPAD 20014	La terapia ISCI debe estar disponible en pacientes pediátricos y adolescentes; con adecuado soporte educativo, la terapia ISCI es aceptable y útil incluso en niños pequeños.

TABLA 4. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE TERAPIA ISCI

INDICACIONES	CONTRAINDICACIONES
<ul style="list-style-type: none"> ▪ HbA1c > 7% a pesar de buen cumplimiento con MDI ▪ Hipoglucemias graves, recurrentes, nocturnas o desapercibidas ▪ “Fenómeno del alba” relevante ▪ Amplia variabilidad glucémica, independiente de la HbA1c ▪ Planificación de un embarazo si no hay buen control con MDI ▪ Existencia de gastroparesia ▪ Necesidad de flexibilizar el estilo de vida ▪ Requerimientos muy bajos de insulina (<20 UI /día) ▪ En la infancia a cualquier edad con padres motivados y colaboradores. Especialmente beneficioso en niños muy pequeños. En diabetes neonatal. ▪ Fobia a las agujas ▪ Atletas de competición 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Falta de motivación y colaboración del paciente ▪ Si no existe personal cualificado que forme y siga a los pacientes ▪ Si el paciente no realiza un mínimo de 4-6 determinaciones de glucemia capilar diarias ▪ Si el paciente no presenta estabilidad psicológica y/o no tiene expectativas realistas ▪ Si no manejan el sistema de intercambio de alimentos ▪ Si no tiene adecuados conocimientos para solucionar las situaciones agudas que se puedan presentar en su actividad diaria ▪ Si no acude a las visitas médicas con regularidad

Siguiendo los criterios de coste efectividad, la guía NICE 2008, y su actualización en 2011 recomiendan la terapia ISCI en adultos con niveles HbA_{1c} 1c elevados ($\geq 8,5\%$ a pesar de la optimización intensiva con MDI) o bien si la HbA_{1c} está en objetivo pero hay hipoglucemias incapacitantes. En el caso de niños, siempre que las exigencias del MDI sean inapropiadas. Tabla 5.

TABLA 5. INDICACIONES NICE DE TERAPIA ISCI

	Indicaciones	Coste-efectividad	Continuidad del tratamiento
NICE 2008	<p>Adultos HbA_{1c} $\geq 8,5\%$</p> <p>HbA_{1c} en objetivo \Rightarrow hipoglucemias incapacitantes</p> <p>Niños <12 años Opción de tratamiento (si MDI inapropiada)</p>	Costo-efectiva en estas circunstancias	<p>Mejoría mantenida del control metabólico (descenso HbA_{1c}).</p> <p>Descenso mantenido en la tasa de hipoglucemias</p> <p>Ensayo con MDI entre 12-18 años</p>
NICE 2011 Actualización	Sin cambios	No nueva evaluación	Sin cambios en las recomendaciones

LAS LINEAS BASICAS DEL TRATAMIENTO ISCI. Tabla 6

En situación de "no diabetes" existe una secreción continua de insulina entre ingestas que mantiene la normoglucemia en periodos postprandiales tardíos y situación de ayuno, junto a una rápida liberación de insulina en respuesta a las comidas. El tratamiento con ISCI intenta imitar este perfil mediante una Tasa Basal (TB) y los «Bolos» o Bolos (B). La tasa basal es administrada a intervalos variables según la cantidad pautada y debe ajustarse a las necesidades específicas a lo largo del día, con variaciones tan pequeñas como de 0,025-0,1 unidades cada media hora. La posibilidad de utilizar varias tasas y tipos de basales junto a distintos tipos de B prandiales (normal, dual, cuadrado, ayuda) en diferentes circunstancias permite ajustar mejor la insulina exógena a las necesidades reales de cada paciente.

Una de las principales ventajas de la terapia ISCI frente a la MDI es la absorción más predecible de insulina pues esta es rápida o un análogo de rápida, administrada en infusión continua, en el mismo lugar y durante no más de 2-3 días consecutivos.

El cálculo específico de la insulina a infundir (tasa basal y "Bolos"), del factor de sensibilidad de insulina (FSI) y de la ratio insulina carbohidratos (R) dependerá de las necesidades y de las características del control glucémico de cada paciente.

Los actuales sistemas ISCI ofrecen la opción de programar diferentes patrones basales para los fines de semana, días de deporte, turnos variables de trabajo, menstruación etc. Además existe la opción de programar una TB «temporal» durante un tiempo determinado a fin de aumentar o disminuir la infusión basal de insulina (en porcentaje o en unidades/hora.), o inclusive suspender la infusión de la misma al realizar ejercicio o en periodos de hipoglucemia. La mayoría de los sistemas ISCI actuales presentan la posibilidad de infundir diferentes tipos de Bolos dependiendo del tipo, tamaño y duración de la comida a ingerir. El B de insulina «estándar » (o normal) es aquel en el que se libera toda la insulina que se haya calculado de una vez de forma similar a las inyecciones subcutáneas de insulina. El B «extendido» (o de onda cuadrada) se caracteriza por la administración sostenida y constante durante el tiempo que se considere (normalmente horas); puede utilizarse en celebraciones y en pacientes con gastroparesia diabética. El B «dual» administra de una vez un porcentaje de la insulina total del B en forma estándar (habitualmente el 50-70 %), seguido de un B «extendido» con el porcentaje de la insulina restante pauta para que pase en minutos o en varias horas. Con este tipo de B se han descrito resultados glucémicos postprandiales aceptables ante comidas ricas en grasas y proteínas. En aquellas celebraciones que se prolongan demasiado, o en restaurantes en los que se desconoce la cantidad de HC que contienen los platos, se pueden infundir los B «plato a plato».

Todos los modelos de ISCI actuales llevan incorporados los llamados Bolos «ayuda» o «wizard». Se trata de una modalidad de B que consisten en que el infusor realiza el cálculo de la dosis de insulina a infundir en función de los parámetros que se le haya configurado previamente de factor de sensibilidad de insulina (FSI), índice insulina/Hidratos de Carbono (Insulina /HC) y objetivos glucémicos, según los tramos horarios que hayamos marcado correspondientes a los distintos periodos del día. El paciente sólo tiene que introducir el valor de glucemia y los HC que tomará, y el infusor calculará automáticamente las unidades de insulina a administrar. Esta modalidad tiene en cuenta la insulina que puede quedar activa de B anteriores en función de la insulina empleada (la vida media de los análogos de insulina rápidos es de 3-4 h y de la insulina regular de 6 h). Es la denominada insulina remanente. En cuanto a los B de comidas, resulta imprescindible que los pacientes dominen la dieta por raciones o unidades, sabiendo calcular correctamente la cantidad de HC existentes en las comidas que realicen. El «ratio insulina/HC» puede ser diferente en los distintos momentos del día debido a que la sensibilidad a la insulina varía a lo largo de las 24 h. Pero no sólo hay que tener en cuenta la cantidad de HC que se van a ingerir, sino también el índice glucémico de los alimentos, la elaboración de los mismos, y la cantidad de grasas y proteínas de la dieta. Estas últimas, pueden causar franca elevación de la glucemia postprandial y ocasionar un retraso considerable en el vaciado gástrico.

En la actualidad, varios autores, entre ellos Pankowska et al. (2009) han propuesto que el cálculo de la dosis de insulina preprandial tenga también en cuenta la ingesta de grasas y proteínas, y para ello han incorporado la unidad de intercambio de grasas y proteínas (UGP) que se define como la cantidad de insulina necesaria para cubrir 100 kcal de grasa y/o proteínas, y se hace equivalente a la «ratio» de insulina para cubrir 10 g de HC. Proponen

además, que la insulina sea incorporada de forma distinta, empleando el B normal para cubrir los HC, y el B extendido (o cuadrado) para cubrir las grasas y/o proteínas.

Tabla 6. LAS LINEAS BASICAS DEL TRATAMIENTO ISCI (Tomada de Barrios R et al. Biblioteca SED 2009).

CÁLCULO DE DOSIS TOTAL	<p>Intentar no superar 0,6-0,7 UI./kg/día, salvo adolescentes u obesos</p> <p>2 métodos:</p> <p>Calcular por separado Tasa Basal y Bolos.</p> <p>Total de insulina administrada en MDI – 20% si estaban con NPH o Glargina y 30 % si Detemir.</p>
TASA BASAL (TB)	<p>Métodos para el cálculo de la dosis destinada a TB (Intentar no superar 0,3-0,4 UI./kg/día):</p> <p>Dosis previa en MDI de insulina lenta – 20% si estaban con NPH o Glargina y 30 % si Detemir.</p> <p>50% de la dosis calculada para ISCI.</p> <p>Distribución.</p> <p>Varias TB según modelos prediseñados de requerimientos en función de la edad y del estudio previo de las glucemias.</p> <p>Única tasa plana con distribución uniforme durante las 24 horas.</p> <p>Modificaciones de la TB</p> <p>↑ O ↓ en 0,1 (hasta 0,025 en algunos modelos de bombas) UI/hora si los valores de GS son > o < de 30 mg/dl de los objetivos glucémicos, durante 2 días consecutivos.</p> <p>Realizar las modificaciones hasta 1 hora antes de la franja horaria que deseamos corregir (ya que el tiempo de máxima acción de los análogos rápidos de insulina se alcanza 1 hora después de la infusión)</p> <p>Para ajustes más finos, suspender o retrasar en 2 h las comidas principales 2 días consecutivos. Ayudarse con el sensor de glucosa</p> <p>TB temporales</p> <p>Programadas en % o en UI./hora</p>
“BOLUS”O BOLOS (B)	<p>Métodos para el cálculo de la dosis destinada a B (Intentar no superar 0,3-0,4 UI./kg/día):</p> <p>Dosis previa de análogos rápidos en cada ingesta.</p> <p>50% de la dosis calculada para ISCI, distribuida en 3 dosis de manera proporcional</p> <p>Calcular los HC que se ingieren en cada comida y aplicarles el Ratio Insulina/HC</p> <p>Tipos de B</p> <p>Estándar o normal: emisión del B calculado de una vez</p> <p>Extendido (cuadrado): B calculado a emitir de manera proporcional durante un tiempo (horas). Se emplea si gastroparesia, después de comidas muy grasas y antes de comenzar la siesta</p> <p>Dual: porcentaje de insulina como B estándar (70-80%) y porcentaje como B extendido (20-30%). Se emplea ante comidas ricas en grasas y proteínas, o bien cuando la glucemia está en límites bajos y se va a realizar una ingesta con HC de bajo índice glucémico, es ese caso de emplea una proporción 50/50 en 2 horas.</p> <p>Doble B normal: porcentaje del B antes de la ingesta (50-60%) y resto después de la misma, si se desconoce lo que se va a ingerir o digerir: en bebés, vómitos, etc.</p>

	<p>Corrector. Se emplea en la corrección de hiperglucemias puntuales o para hacer los ajustes de las GS preprandiales: $(\text{Glucemia real} - \text{Valor de GS ideal}) / \text{FSI}$. El valor ideal de la GS es de 100 para las GS preprandiales y de 140 a las 2 h postprandiales</p> <p>Ayuda (Wizard): calcula la insulina remanente de B anteriores. Se configura introduciendo previamente el FSI, el Ratio Insulina/HC y los objetivos de glucemia según los tramos horarios del día. En el momento de la emisión, es preciso introducir el valor de la glucemia y las unidades de HC que se van a consumir</p>
"RATIO"INSULINA/HC 1 UNIDAD DE INSULINA METABOLIZA.....RACIONES DE HC (1 RACIÓN = 10 G DE HC)	Métodos: Dosis de insulina en ISCI calculada para B / Nº total de raciones de HC/día "Regla del 500": $10 / (500/\text{dosis total de insulina calculada para ISCI})$ "Regla de David son": $6,17 \times \text{Peso} / \text{dosis total de insulina calculada para ISCI}$ Personalizar Ratio Insulina/HC para cada ingesta: dosis de insulina total calculada para esa comida / Nº total de raciones de HC/ de esa comida (en general, el mayor "Ratio" se aplica en el desayuno). Personalizar Ratio Insulina/HC para comidas de alto índice glucémico
UNIDADES UGP 1 UNIDAD DE INSULINA CUBRE 100 KCAL. DE GRASA Y/O PROTEÍNAS	1 Unidad UGP equivale a una ración de HC Calcular el B pradiel en función de las raciones de HC + raciones UGP Emplear B dual: la cantidad de B normal para las raciones de HC y de B extendido para las UGP. La duración del B extendido deberá ser igual o superior a tres horas en función de las UGP ingeridas
FACTOR DE SENSIBILIDAD A LA INSULINA (FSI) 1 UNIDAD DE INSULINA ↓ GS (MG/DL)	Método: Si análogos rápidos: $1700 / \text{dosis total de insulina calculada para ISCI}$ Si Insulina Regular: $1500 / \text{dosis total de insulina calculada para ISCI}$ (cada vez más en desuso)

OBJETIVOS GLUCEMICOS

Los objetivos glucémicos variarán según la edad y situación del paciente y los criterios de las sociedades científicas que se decidan seguir. En general, los adultos deben mantener unas glucemias preprandiales entre 80 y 130 mg/dl (4,4 -7,2 mmol/l) y 2 horas postprandiales < 180 mg/dl (10 mmol/l) (ADA 2015) No se utilizarán estas dianas en pacientes con diabetes de larga duración, contrarregulación defectuosa, o con hipoglucemias graves de repetición, enfermedad microvascular avanzada, presencia de enfermedad cardiovascular, o escasas expectativas de vida. Serán necesarios 7 controles de glucemia capilar diarios, tres preprandiales y tres postprandiales (a las 2 horas de las ingestas), además de una determinación a las 3-4 a.m. durante los primeros días o semanas del uso del ISCI. Serán necesarios más de cuatro autoanálisis diarios de manera permanente.

ISCI y VIDA COTIDIANA.

Antes de activar la instalación de estos sistemas es fundamental explicar al paciente y a su familia las distintas situaciones diarias que requerirán cambios en la programación habitual así como ofrecer pautas alternativas individualizadas y adaptadas a desconexiones temporales (F.J. Apodia-Blasco et al 2005):

Ejercicio. Es necesario individualizar la actuación en función de la edad, sexo, intensidad, duración y tipo de ejercicio. Todas las formas de actividad que duren más de 30 minutos pueden requerir ajustes de la alimentación y/o de la insulina, pues el riesgo de hipoglucemia existe durante, inmediatamente, y horas después de la misma.

Salidas (alcohol, baile, relaciones sexuales...). Las salidas de fiesta, con sus cambios dietéticos asociados, el alcohol y otras drogas, pueden conducir a los pacientes a situaciones descontrol, cetoacidosis o de hipoglucemias. Específicamente, el consumo de alcohol inhibe la neoglucogénesis impidiendo la utilización del glucógeno hepático para la producción de glucosa tras 4-6 horas de una situación de ayuno, lo que facilita la aparición de hipoglucemias tardías en el paciente que ha hecho un consumo excesivo horas antes. De manera contradictoria, las bebidas alcohólicas pueden contener cantidades nada despreciables de HC. Así pues, calcular la insulina para las salidas de fiesta se convierte en una tarea complicada.

Enfermedades intercurrentes. Todas las enfermedades requieren un gasto energético adicional, y, por tanto, mayores necesidades de insulina que suponen habitualmente aumentos de la TB (con fiebre es aconsejable aumentar la perfusión basal en un 20-30 %.), monitorizar la glucemia con mayor frecuencia (al menos cada 4 horas), tanto de día como de noche, y hacer el ajuste de la glucemia con los bolos correctores. Para evitar la cetosis de ayuno que agravaría el cuadro clínico, siempre es necesario hacer pequeñas ingestas de líquidos que lleven HC, al menos cada 6 horas (zumos, yogures, etc.) para garantizar una ingesta de 100-120 g HC /día .

Intervenciones quirúrgicas y hospitalizaciones. Todo paciente con infusor debe aportar un informe de instrucciones básicas para el personal sanitario que va a atenderle. La transición de la persona con diabetes tratada con ISCI del medio extrahospitalario al hospital es una situación que será cada vez más frecuente a medida que vayan aumentando las personas con diabetes con este tratamiento. Los principios que deben regir esta transición son la seguridad del paciente, así como promover si la situación lo permite la autonomía en la gestión de su diabetes. Cuando no se pueda mantener de forma segura el tratamiento con ISCI en el hospital o esté contraindicado, lo más prudente será realizar una transición reglada a otras modalidades de insulino terapia. Sin embargo, existe evidencia, aunque todavía escasa, que ha demostrado que mantener el tratamiento con ISCI es factible, puede hacerse de forma segura y logrando un control metabólico similar o superior al tradicional con la ventaja de una mayor satisfacción del paciente (Nassar AA et al 2010) (Cook CB et al 2012) (Sobel SI et al 2015) .Para mantener el tratamiento con ISCI se debe hacer previamente un esfuerzo importante, tanto a nivel organizativo, implementando un protocolo específico, como educativo, para

formar adecuadamente al resto del personal de hospital que no está habituado a esta tecnología. (Vazquez F. & Grupo de Nuevas tecnologías de la SED 2015)

Si el paciente portador de ISCI va a ser sometido a cirugía menor con anestesia local (intervención dentaria, del túnel carpiano, etc.), no es preciso retirar el infusor. Cada 3-4 horas (si la insulina empleada es un análogo rápido) se hará una glucemia capilar para intentar mantener las glucemias entre 120 y 180 mg/dl. En caso de cirugía mayor, se puede permitir el sistema siempre que no interfiera con el campo quirúrgico. Si hay que retirarlo, no olvidar al re-instalarlo que el paciente debe estar cubierto durante las 2-3 primeras horas con insulina rápida hasta que la infusión empiece a ser efectiva.

Pruebas radiológicas. Ante la necesidad de pruebas diagnósticas que conlleven radioactividad o campos magnéticos fuertes (como los creados por los equipos de resonancia magnética nuclear o las atracciones de feria), se debe desconectar el infusor activando una pauta de desconexión corta durante dichas pruebas para evitar la radiación de la insulina que contiene el cartucho o daños magnéticos en los componentes que controlan el movimiento del motor.

Viajes. Antes de conducir hay que realizar siempre un control de glucemia capilar y tomar un suplemento de alimento hidrocarbonado (10-20 g) si la glucemia se encuentra en rango bajo o normal-bajo (objetivo: 120-180 mg/dl). En viajes largos, deben efectuarse controles glucémicos cada 2-3 horas. Si el paciente viaja fuera del país debe llevar un informe médico donde se especifique su condición de persona con diabetes y el uso del infusor para el tratamiento. Los detectores de metales en los aeropuertos no dañan estos sistemas, y no suelen detectarla. Hay que trabajar un "equipaje de mano" para llevar material fungible extra y cartuchos de insulina bien conservados no debiéndose dejar la insulina en las maletas que se facturan por avión porque estarán expuestas a temperaturas extremas. Hay que tener presente que «fuera de casa» se suele realizar más ejercicio del habitual y es probable que se requiera adaptar la TB en todas las franjas. En el caso de vuelos en aeronaves hay que cuidar la aparición de burbujas que deben ser retiradas antes de iniciar el vuelo y al finalizar el mismo (Chico A et al, 2012)

ISCI Y EDUCACION DIABETOLOGICA.

La aplicación de los avances tecnológicos al tratamiento y manejo de la diabetes ha experimentado una continua progresión en los últimos 30 años. La posibilidad de medir la glucosa en sangre capilar o intersticial (en el caso de los sensores continuos de glucosa) la introducción de los análogos de insulina, los nuevos dispositivos para la administración de insulina en múltiples dosis de insulina (MDI) o con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI), y la utilización de la telemedicina, son algunas de las razones que explican que el tratamiento de la diabetes sea cada vez más sofisticado. El uso de determinadas tecnologías (como ISCI con o sin lectura continua de glucosa intersticial) exige al paciente tomar decisiones en tiempo real lo que hace cada vez más necesario un proceso educativo estructurado y adaptado a cada paciente, tratamiento y a su entorno socio-familiar.

La educación de pacientes no es sólo la enseñanza de habilidades. Ésta es una condición necesaria, pero en absoluto suficiente: la educación no debe concebirse como un acto aislado

de un solo profesional, sea éste médico, enfermera, dietista o auxiliar, sino como el esfuerzo de un equipo de atención diabetológica que comparte un lenguaje común y unos mismos objetivos clínicos. Los programas de educación diabetológica para personas con terapia ISCI exigen una permanente evaluación y adecuación, pues la realidad clínica y asistencial es versátil y cambiante; por tanto deberán ser programas estructurados, estables y en evaluación continua (Soriguer F et al, 2007).

Con esto la medicina no hace sino continuar la tradición del médico como educador. En palabras del profesor Diego Gracia (Gracia D. 1993):

“Durante muchos siglos los médicos curaron poco, pero previnieron mucho. Su fuerte no fue nunca la curación, sino la prevención. Los tratados de higiene que se escribieron desde la época griega hasta el siglo XIX son, por lo general, monumentos a la cordura, a la prudencia y al buen sentido. No es verdad que los términos medicina y clínica se hayan limitado tradicionalmente al ámbito de la enfermedad y la curación. La medicina ha tenido siempre conciencia de su papel preventivo o, dicho en términos más clásicos, el médico se ha visto siempre a sí mismo como un educador”

Específicamente para terapia ISCI el paciente candidato deberá seguir un proceso educativo estructurado en 3 fases (Fig 7)

1) Fase de pre instalación (3- 6 meses)

2) Instalación (2- 3 semanas).

3) Fase de post instalación

3a) Básico - 6 meses-

3b) Avanzado

3c) Progresivo o de educación continua. A lo largo del proceso educativo el paciente irá desarrollando a nivel básico y avanzado los conocimientos, habilidades y aptitudes necesarias para beneficiarse de manera integrada de este tratamiento.



Fig. 7. Programa de Educación Diabetológica adaptado a terapia ISCI

Atender las demandas de este tipo de pacientes constituye un reto importante para los servicios de salud. Son necesarios equipos multidisciplinares en los que además de endocrinólogos, enfermeros, dietistas o auxiliares se incluyan psicólogos clínicos, todos ellos especializados en diabetes.






Dado que el tratamiento con terapia ISCI y con otras alternativas tecnológicas requiere un mayor grado de participación y autocuidado, así como una actitud más activa del paciente, es necesario que el paciente adquiera tanto el conocimiento sobre manejo de los sistemas de infusión de insulina como el entrenamiento en la toma de decisiones, en el uso de estrategias de afrontamiento y solución de problemas así como de modificación de actitudes. La carencia de estas habilidades y actitudes puede ser la causa de muchos de los fracasos de pacientes en tratamiento con ISCI y otras tecnologías aplicadas a la diabetes.

MODELOS DE ISCI COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA.

La tecnología de los sistemas ISCI y de sus fungibles evoluciona continuamente (Tabla 7), incorporando avances que los hacen más seguros, precisos y fáciles de utilizar. En el momento actual en el mercado español existen tres proveedores comerciales que suministran dispositivos ISCI. Los sistemas actualmente comercializados (Enero 2015) son: AcucheK Spirit® (Roche), Accu-check Combo® (Roche), Animas 2020® (Novalab), Paradigm RT® 522/722 (Medtronic MiniMed) y Paradigm Veo® (Medtronic MiniMed). El sistema Paradigm RT® (real time) ha sido el primer sistema que ha integrado la infusión subcutánea de insulina con la capacidad de recibir la información de un sensor continuo de glucosa intersticial en tiempo real, aunque la administración de insulina sigue dependiendo del paciente en todo momento. Después esta función la ha incorporado también Animas®. En un paso más, en el 2009 apareció el primer sistema integrado semiautomático (VEO®): por primera vez el infusor automáticamente deja de infundir insulina durante 2 horas ante hipoglucemias detectadas por el sensor si el paciente (o sus familiares) no actúan ante las alarmas de hipoglucemias. En la

Tabla 7 quedan reflejadas las similitudes y diferencias más importantes entre los distintos modelos hasta Enero 2015).

TABLA 7. PRINCIPALES MODELOS DE ISCI COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA. Enero 2015.

Modelos	 Accu-Chek Spirit (Roche)	 Animas 2020 (Novolab)	 Paradigm 512/712 (Medtronic)	 Paradigm RT 522/722 (Medtronic)	 Paradigm Veo (Medtronic)
«Bolos»					
• Mínimo (UI)	0,1	0,05	0,1	0,1	0,025
• Máximo (UI)	25	35	25	25	75
• Incrementos (UI)	0,1	0,05	0,1	0,1	0,025
Tipos de B					
• Estándar	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
• Expandido (cuadrado)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
• Dual	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
• Audible	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
• Ayuda (Wizard)	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Tasa basal					
• Número de TB difer	5	4	3	3	3
• Mínimo (UI/h)	0,1	0,025	0,05	0,05	0,025
• Máximo (UI/h)	25	25	35	35	75
• Incrementos (UI)	0,1	0,025	0,05	0,05	0,025
• Segmentos en 24 h	24	12	48	48	48
• TB temporal	Si (%)	Si (%)	Si (% y UI)	Si (% y UI)	Si (% y UI)
Alarmas					
• Sonido/vibración	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
• Oclusión	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
• Batería baja	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
• Poca insulina	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
• Aviso medición de G	No	Sí	Sí	Sí	Sí
• Variaciones glucémicas	No	No	No	Sí	Sí

Entre los **avances tecnológicos en los Sistemas ISCI se encuentran**

- » Múltiples tasas basales y ajustes finos de la tasa basal.
- » Menor tamaño.
- » Mejores sets de infusión.
- » Mayor seguridad.
- » Conexión por infrarrojos con glucosímetros.
- » Calculadoras de bolo.
- » Diferentes opciones de bolo: dual, cuadrado, audible.
- » Mando a distancia.
- » Descarga a PC.
- » Descarga telemática.
- » Posibilidades de integrar la MCG.

CALIDAD DE VIDA e ISCI.

La mejoría experimentada en la calidad de vida por los pacientes y sus familias en asociación con el uso de ISCI puede llegar a ser el argumento más fuerte para algunos autores a favor de esta forma de administración de insulina. Además, la flexibilidad que es inherente a la terapia ISCI, y la capacidad de administrar múltiples dosis en bolo de insulina de acción rápida sin dolor, permitir que la terapia de insulina se adapte a diversos retos como los planteados por los recién nacidos con diabetes, los niños que asisten a guarderías o adultos con horarios laborales irregulares. La mayoría de los diabetólogos están de acuerdo en que los problemas psicosociales son extremadamente importantes para determinar el pronóstico a largo plazo de las personas con diabetes. Por lo tanto, la mejora de la calidad de vida puede llegar a ser un factor crítico en la mejora de los resultados psicosociales, y puede pesar más que el aumento a corto plazo de los costos asociados con ISCI (Pocillo et al, 2015).

Aunque más adelante en la introducción de esta tesis se profundizará en el importante tema de calidad de vida y diabetes, de forma preliminar podemos adelantar que la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en pacientes con diabetes tratados con terapia ISCI se ha evaluado tanto con instrumentos genéricos y como específicas de la diabetes [Rubín RR et al, 2012]. Aunque algunos estudios de CVRS han demostrado que la calidad de vida de los pacientes que utilizan ISCI es equivalente (Frisando DH et al) o inferior [(Lozano-Serrano M et al 2013) (Matizo Jet al 2011) a la de los que utilizan MDI, la mayoría han encontrado que ISCI se asocia con mejoras significativas en la CVRS y satisfacción de los pacientes (Cummins E et al)(Golden SH et al 2012)(Ontario Health Technology Assessment 2009)(Rubín RR et al, 2012) (Cerulina V et al 2014)(Marmolina ES et al 2012)(Rubín RR et al, 2010)(Lukács A et al 2013). Esta mejora de la CVRS y de la satisfacción de los pacientes se ha demostrado tanto en adultos con DM1 (Cummins E et al)(Golden SH et al 2012),(Ontario Health Technology Assessment 2009)(Marmolina ES et al 2012) y DM2, (Rubín RR et al, 2010) como en los adolescentes con DM1, (Cummins E et al)(Golden SH et al 2012)(Cerulina V et al 2014)(Lukács A, et al 2013), niños con DM1 (Cummins E et al)(Golden SH et al 2012)(Lukács A et al 2013) y también en los padres de niños con DM1 (Cummins E et al). En un estudio que incluyó a 577 adolescentes se comunicó el impacto favorable de la terapia ISCI en comparación con el MDI en cuanto a satisfacción con el tratamiento y la eficacia clínica percibida; la reducción de la interferencia con las actividades diarias del tratamiento fue más evidente en aquellos pacientes con menor CVRS global (Cerulina V et al 2014), lo que sugiere que los beneficios de la ISCI puede ser más evidentes en este grupo. La terapia ISCI también se asocia comúnmente con un miedo menor de hipoglucemia que MDI, un beneficio que se extiende tanto a pacientes adultos como a cuidadores de niños con diabetes (Cummins E et al 2010) (Rubín RR et al, 2012).

FARMACOECONOMIA Y TERAPIA ISCI

Un creciente número de registros nacionales e internacionales que recopilan datos de los pacientes con diabetes del mundo real están empezando a ofrecer datos interesantes. En el futuro, estos registros van a permitir análisis farmacoeconómicos precisos. En la actualidad, este tipo de análisis se efectúan con modelos predictivos en función de posibles reducciones en HbA1c o en las tasas de hipoglucemias graves que requieren hospitalización. El tratamiento de la diabetes se está moviendo rápidamente en el área de las nuevas tecnologías con la incorporación de la monitorización continua de glucosa intersticial integrada que es protagonista de los semiautomatismos y de los circuitos cerrados. Los sistemas de salud no pueden permanecer ajenos a estos cambios y deben promover la existencia de registros que aporten datos de gran importancia en la toma de decisiones para la asignación de recursos para estas innovaciones terapéuticas que sólo pueden llegar a ser ventajosas financieramente varios años después de su implementación.

Los principales costos asociados con terapia ISCI se derivan de la compra del infusor y de sus fungibles (Cummins E et al. 2010). Otros costos incluyen aquellos asociados con el mantenimiento del sistema y los tiempos profesionales de formación para el uso del sistema ISCI (Cummins E et al. 2010.)

Todos los análisis económicos comparativos de terapia ISCI y MDI han concluido que la terapia ISCI es más cara que la MDI (Cummins E et al. 2010) (Rose S et al, 2005) (Nørgaard Ket al 2010) (Bolli B 2009). Datos recientes de un estudio efectuado en el Reino Unido, publicado en 2010, estiman el costo anual de los consumibles (tubos, cánulas, etc.) y del infusor (suponiendo una vida útil de 4 años) en alrededor de 1.800£-2.000£/ año y 430£-720£/ año, respectivamente. Esto supone aproximadamente unas £ 1.700/año más que el costo anual de MDI con análogos (Cummins E et al 2010). Sin embargo con una reducción de la HbA1c en torno al 1,2% en comparación con MDI, la terapia ISCI se considera rentable (Cummins E et al 2010). Otros grupos han llegado a conclusiones similares (Nørgaard Ket al 2010), incorporando el concepto ICER (incremento de la razón de coste-efectividad por año de vida ajustado por calidad adquirida < 50.000 euros para confirmar coste-efectividad) de ISCI en comparación con MDI de £ 25,648 (€ 37.036) (costes de 2003) (Rose S et al, 2005) y £ 37.712 (€ 46.235) (NICE 2008). Estos ICERs son sensibles al valor basal de HbA1c del paciente, y dependen de las mejoras en el control glucémico y las tasas de eventos adversos.

En una reciente revisión sistemática Rose S et al (2015) (Tabla 8) revisan los 11 estudios de coste –efectividad que en la literatura disponible comparan ISCI vs MDI, de los cuales 9 utilizan un análisis farmacoeconómico siguiendo modelo CORE (Colega JP et al, 2008)(Cohen N et al 2007) (Conget Donlo I et al. 2006) (Cummins E et al 2010) (Nørgaard K et al 2010) (Roze S et al 2005) (St Charles M et al 2009) (St Charles ME et al 2009) (Lynch P et al 2008) y los otros un modelo Markov (Colquitt JL et al, 2004) (Scuffham P et al 2003). La terapia ISCI fue considerada coste-efectiva frente a MDI en los 11 estudios efectuados en 8 países distintos (UK, USA, Canadá, Dinamarca, España, Australia, Italia y Polonia) considerándose rentable

frente a MDI en la diabetes tipo 1 con un ICER medio 30 862 Euros (17 997- 43 727), US \$ 40 143 (23 409 -56 876) por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado. La terapia ISCI se asoció con una mayor esperanza de vida y años de vida ajustado por calidad (0,4-1,1 AVAC en adultos). El ICER obtenido cayó por debajo del umbral que se considera adecuado para promover su financiación, gracias a la consecución de una menor HbA1c y menor frecuencia de eventos hipoglucémicos.

Estos cálculos son la base de la recomendación del The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) de Reino Unido, que en pacientes adultos con DM1 establece ISCI como una opción de tratamiento sólo en aquellos cuya HbA1c es $\geq 8.5\%$ (69,4 mmol / mol) en terapia de MDI a pesar un alto nivel de atención [NICE 2008].

La guía NICE afirma que la terapia ISCI sería coste-efectiva en pacientes con HbA1c $> 8,5\%$ en MDI a pesar de un elevado grado de conocimiento e implicación. Considerando el beneficio en calidad de vida que específicamente supone la reducción del miedo a las hipoglucemias, el NICE propone la terapia ISCI también en aquellos pacientes con HbA1c inferiores pero que experimentan hipoglucemias frecuentes e impredecibles como resultado de la intensificación del control metabólico con MDI. En niños menores de 12 años, en los que la terapia intensiva con MDI resulta inapropiada, el NICE recomienda ISCI como una opción de tratamiento (Tabla 5).

En un reciente documento de posicionamiento del Grupo de Nuevas Tecnologías de la Sociedad Española de Diabetes sobre la eficiencia de las tecnologías aplicadas al manejo de la diabetes, respecto al empleo de la terapia ISCI (Martin –Vaquero P et al.2014) se afirman los siguientes puntos:

- La terapia con ISCI ha demostrado de forma consistente ser coste-efectiva en la optimización del control glucémico de los pacientes con DM1, tanto en población pediátrica como en adultos.
- La terapia ISCI es eficaz en pacientes en situación de mal control glucémico crónico y en aquellos en los que la intensificación del control viene siendo limitada por la presencia de hipoglucemias. El uso de ISCI se asocia a una mejoría significativa en la calidad de vida de los pacientes.
- Para asegurar su coste-efectividad, la terapia ISCI requiere programas estructurados de educación terapéutica en diabetes, formación específica de los profesionales implicados en el proceso y un alto grado de motivación e implicación por parte del paciente.
- El Grupo de Nuevas Tecnologías (GNT) considera que es necesario aumentar la terapia con ISCI en nuestro medio. Para ello es fundamental identificar y resolver las barreras que limitan su ejecución, como la inercia clínica, la necesidad de formación específica de profesionales y disponer de estructuras estables para su implantación. En consecuencia, se requiere el diseño de programas de educación terapéutica en diabetes específicos para su puesta en marcha, seguimiento y reciclaje en todos los servicios que vayan a ofrecer esta prestación

TABLA 9: SUMARIO DE LOS ESTUDIOS DE COSTE EFECTIVIDAD PUBLICADOS (Roze s et.al 2015)

Study (setting)	Analysis	Cohort characteristics	Study sponsor/source of funding	Discount rate and time horizon	Currency (year)	ICER (per QALY gained, local currency)	ICER (per QALY gained 2013 EUR)*	ICER (per QALY gained 2013 USD)*
Clegg <i>et al.</i> 2008 (Poland) [17]	CORE model analysis of CSII versus MDI in adults and adolescents	Adults, mean age 37.8 years, duration of diabetes 10.4 years, HbA _{1c} 9.40% Adolescents, mean age 14.0 years, duration of diabetes 1.0 year, HbA _{1c} 9.40%	Commercial funding (Medtronic)	5% Not stated	EUR (2006)	20 778 (adults) and 14 968 (adolescents)	25 917 (adults) and 18 670 (adolescents)	\$33,711 (adults) and \$24,285 (adolescents)
Cohen <i>et al.</i> 2007 (Australia) [18]	CORE model analysis in adult and adolescent patients	Adults, mean age 43.3 years, duration of diabetes 17.2 years, HbA _{1c} 8.2% Adolescents, mean age 17.1 years, duration of diabetes 6.3 years, HbA _{1c} 8.9%	Commercial funding (Medtronic)	5% Lifetime	AUD (2006)	AUS\$74 147 (adults) and AUS\$74 661 (adolescents)	62 538 (adults) and 62 971 (adolescents)	\$81 343 (adults) and \$81 907 (adolescent)
Colquitt <i>et al.</i> 2004 (UK) [19]	Markov model analysis of CSII versus MDI	Not presented	Commissioned by UK NHS on behalf of NICE	1.5% for clinical outcomes and 6% for costs 10 years	GBP (year not stated)	Not presented	—	—
Conget Donlo <i>et al.</i> 2006 (Spain) [20]	CORE model analysis of insulin pumps versus MDI	Mean age 35.9 years, duration of diabetes 15.2 years, HbA _{1c} 8.30%	Commercial funding (Medtronic)	3% Lifetime	EUR (2005)	29 947	36 323	\$47 245

Study (setting)	Analysis	Cohort characteristics	Study sponsor/source of funding	Discount rate and time horizon	Currency (year)	ICER (per QALY gained, local currency)	ICER (per QALY gained 2013 EUR)*	ICER (per QALY gained 2013 USD)*
Cummins <i>et al.</i> 2010 (UK) [21]	CORE model analysis of CSII versus MDI in adults	Age 20–39 years, HbA _{1c} 8.8%	Commissioned on behalf of NICE	Not stated 50 years	GBP (2006)	£37 712	51 614	\$67 135
Nørgaard <i>et al.</i> 2010 (Denmark) [22]	CORE model analysis of CSII versus MDI	Mean age 26 years, duration of diabetes 12 years, HbA _{1c} 8.68%	Commercial funding (Medtronic)	3% 60 years	DKK (2005)	kr 22 337	3 528	\$4 589
Roze <i>et al.</i> 2005 (UK) [23]	CORE model analysis of CSII versus MDI in adults	Mean age 26 years, duration of diabetes 12 years, HbA _{1c} 8.68%	Commercial funding (Medtronic)	3% 60 years	GBP (2003)	£25 648	39 157	\$50 932
Scuffham and Carr 2003 (UK) [24]	Markov model analysis of CSII versus MDI	Not presented	Commercial funding (Medtronic)	1.5% for clinical outcomes and 6% for costs 8 years	GBP (2001)	£11 461	17 962	\$23 363
St Charles <i>et al.</i> 2009 (USA) [25]	CORE model analysis of CSII versus MDI in adults and children/young adults	Adults, mean age 27.0 years, duration of diabetes 9.0 years, HbA _{1c} 8.95% Adolescents, mean age 13.0 years, duration of diabetes 5.2 years, HbA _{1c} 8.2%	Commercial funding (Medtronic)	3% 60 years	USD (2007)	\$16 992 (adults) and \$27 195 (children/young adults)	14 661 (adults) and 23 464 (adolescents)	\$19 069 (adults) and \$30 520 (adolescents)
St Charles <i>et al.</i> 2009 (Canada) [26]	CORE model analysis of CSII versus MDI in adult patients	Mean age 27.0 years, mean duration of diabetes 9.0 years, HbA _{1c}	Commercial funding (Medtronic)	5% 60 years	CAD (2006)	CAD\$23 797	19 988	\$25 998

Study (setting)	Analysis	Cohort characteristics	Study sponsor/source of funding	Discount rate and time horizon	Currency (year)	ICER (per QALY gained, local currency)	ICER (per QALY gained 2013 EUR)*	ICER (per QALY gained 2013 USD)*
	with Type 1 diabetes	8.95%						
Lynch <i>et al.</i> 2008 (Italy) [27]	CORE model analysis of CSII versus MDI in adult patients with Type 1 diabetes	Mean age 27.0 years, duration of diabetes 9.0 years, HbA _{1c} 8.95%	Commercial funding (Medtronic)	3% 60 years	EUR (2007)	31 879	36 502	\$47 490

SITUACION ACTUAL DE LA TERAPIA ISCI EN ESPAÑA.

Con estos fundamentos, y sentada su indicación por el equipo de atención diabetológica, los sistemas públicos de salud de los diferentes territorios autonómicos en España financian desde hace años, aunque con procedimientos logísticos diferenciados, este tipo de tratamiento. En concreto, en Cataluña el tratamiento con ISCI está incluido en la cartera de servicios desde 1998. En el Sistema Sanitario Público Andalúz (SSPA) desde el año 2003 (Resolución SC 566/03 de 16 de junio) (Figura 8) con unas indicaciones establecidas para su implantación. Y en el resto de España, mediante resolución ministerial a partir del 2004. En estos años el Plan Integral de Diabetes de Andalucía (PIDMA) ha potenciado la terapia ISCI en los pacientes con DM1 que cumplan las indicaciones referidas en la citada resolución y ha establecido los requisitos por parte de pacientes, profesionales y centros para iniciar un programa de terapia con ISCI [II PID de Andalucía. 2009-2013]. Esto ha permitido que en el ámbito del SSPA estos programas se hayan desarrollado con unos criterios estandarizados aunque no lo han hecho de forma homogénea por todo el territorio andalúz (Figura 9). Además, el PIDMA mantiene desde el año 2004 un registro específico de todos los pacientes con este tipo de tratamiento intensivo. A fecha de 1 de enero de 2015 el número ISCI activos y registrados en Andalucía era de 1074, con una tendencia ascendente en su implantación, aunque se ha reconocido un infra registro desde las Unidades Pediátricas acreditadas (Fig. 9; Fig. 10 a y b).



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

Resolución: SC 566/03 de 16 de junio de 2003 R. SC: 566/03(16-6)
Asunto: Régimen de Infusión Continua de Insulina

Origen: Dirección - Gerencia

Ámbito de Aplicación: Directores - Gerentes de Hospitales, Directores de Distritos
de Atención Primaria y Gerentes de Áreas Sanitarias

El Plan Integral de Diabetes de Andalucía 2003-2007, tiene como uno de sus

ANEXO I.

INDICACIONES PARA LAS QUE SE AUTORIZA LA INSTAURACIÓN DE B.I.C.I.

1. Planificación de gestación, sin lograr buen control con tratamiento intensivo.
2. Mal control metabólico (HbA1c elevada), a pesar de tratamiento optimizado y colaboración apropiada por el paciente.
3. Inestabilidad glucémica y/o perfil de glucemia caótico, a pesar de tratamiento y colaboración apropiados (con HbA1c aceptable o buena).
4. Diabetes inestable.
5. Hipoglucemias frecuentes, limitantes.
6. Fenómeno de alba.

Figura. 8. Indicaciones para terapia ISCI en Andalucía.

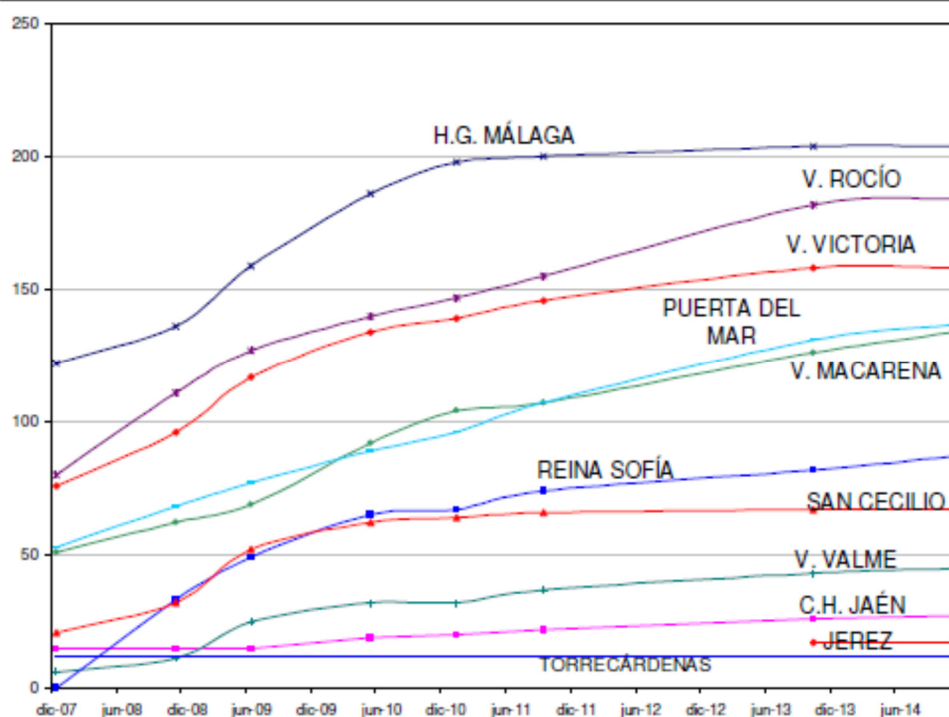


Fig. 9. Tratamiento ISCI activos por provincias. Desarrollo por provincias del programa ISCI en Andalucía.

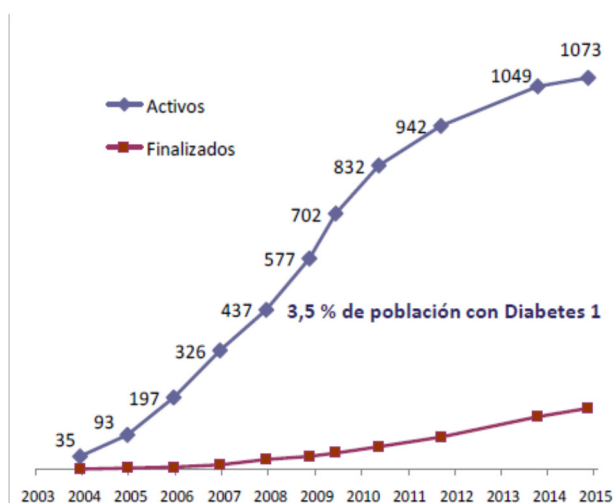


Fig. 10 a. Tratamiento ISCI activos y finalizados 2003 -2014.PIDMA

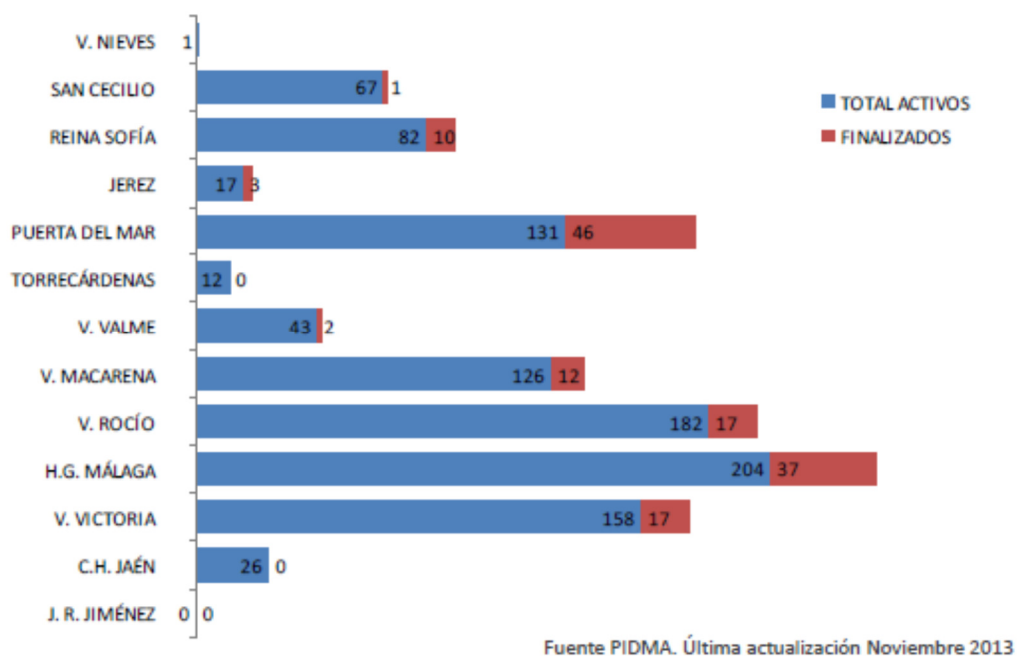


Fig. 10 b. Tratamiento ISCI activos y finalizados por hospitales 2003 -2014.PIDMA

Sin embargo, a pesar de ser reconocida como prestación sanitaria para todo el territorio nacional, persiste a día de hoy una extraordinaria y sorprendente diferencia entre la proporción de pacientes con DT1 tratados con ISCI en España en comparación con otros países de nuestro entorno. Mientras que en España alcanza al 3-4% en su conjunto (año 2011), el porcentaje de pacientes tratados con ISCI en países que dedican un porcentaje similar del presupuesto en gastos en medicamentos y dispositivos sanitarios supera ampliamente esta cifra: Italia (~12%), y Francia, Alemania y Holanda (~20%). Solamente superamos las cifras de Portugal y Rusia, y estamos por debajo del porcentaje medio de uso en la Unión Europea (~12%). Suponiendo que el grado de control metabólico de nuestros pacientes con DM1 y el porcentaje de los pacientes que cumplen las indicaciones consensuadas para iniciar ISCI es equiparable a los que se dan en el resto de países de nuestro entorno, podríamos decir que nos encontramos de algún modo frente a un nuevo fenómeno de inercia terapéutica (Conget I, 2013).

En Europa, el uso de ISCI está aumentando sobre todo entre los pacientes pediátricos [Renard E et al 2010] aunque sigue a la zaga frente a los Estados Unidos en la aceptación de esta tecnología [Pickup J et al 2011]. Además, existe una amplia variación en el uso de ISCI entre los países europeos (Figura 10). Razones potenciales para la escasa utilización de ISCI en Europa incluyen: un número insuficiente de médicos y educadores en diabetes formados en nuevas tecnologías y especialmente en terapia ISCI; pocos centros de referencia para la instalación de estos sistemas y los que hay están desconectados de los especialistas; y por último, la financiación inadecuada de los mismos con gestión miope de los recursos sanitarios o incluso inexistente de estos dispositivos por los sistemas nacionales de salud / compañías de seguros (Renard E et al 2010) (Pickup J et al 2011). En un reciente estudio multicéntrico (A. McKnight et al., 2015) comparativo sobre el grado de control glicémico en personas con DM1 en centros de Europa, Australia y América además de confirmar de que no se cumplen los objetivos de HbA1c en > del 50% de DM1 en las distintas franjas de edad analizadas, dibujan la gran variabilidad en la proporción de pacientes que utilizan ISCI que va en adultos desde el 1 y 4 % (Latvia y Dinamarca) al 93 % en niños en el centro de referencia Francés. En adultos los centros europeos de Austria (83%) y Holanda (67-79 %) en este momento son los más adherentes a estas propuestas.

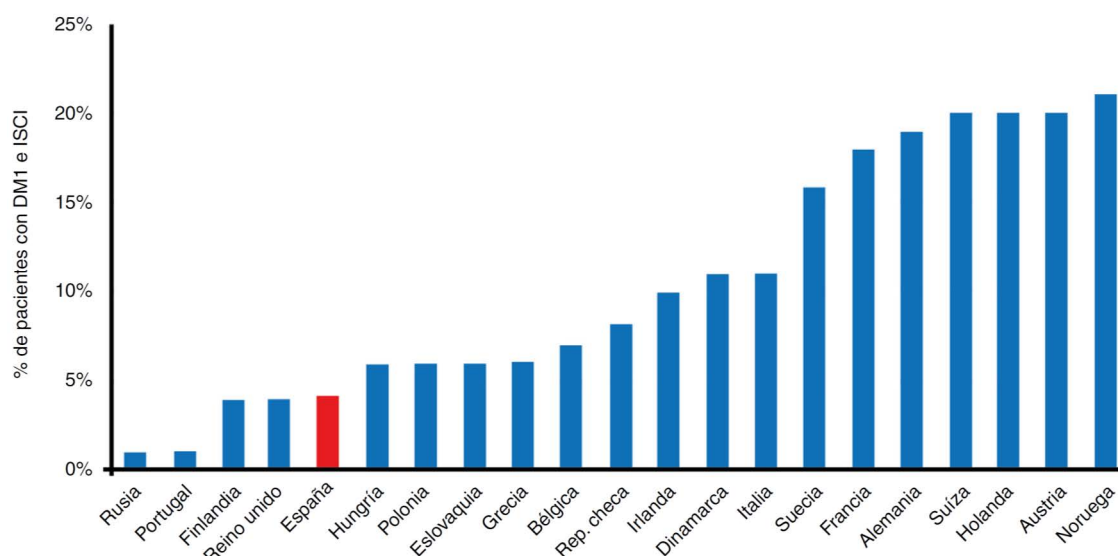


Figura 11. Porcentaje de pacientes con diabetes tipo 1 portadores de sistemas de infusión continua de insulina en varios países europeos. DM1: diabetes mellitus tipo 1; ISCI: infusión subcutánea continua de insulina. Fuente: adaptada de Renard. E. 2010.

EL FUTURO.

La introducción progresiva en la práctica habitual de los ISCI y de los sistemas de monitorización continua de glucosa está teniendo un impacto muy positivo en el tratamiento algunos pacientes con diabetes bien seleccionados.

La eficacia clínica de la monitorización continua de glucosa en tiempo real se ha consolidado recientemente en un meta-análisis que mostró que esta tecnología está asociada con significativamente niveles más bajos de HbA1c y de exposición a la hipoglucemia que la automonitorización de la glucosa en sangre en pacientes con DM1 (Pickup JC et al 2011). La mejora en el control glucémico es mayor en los pacientes que utilizan los sensores con más frecuencia y los que tienen niveles más altos de HbA1c al inicio [Pickup JC et al 2011]. Avances recientes han permitido que estos sistemas incorporen algoritmos que suspenden la administración de insulina cuando los niveles de glucosa alcanzan un determinado umbral (Garg S et al, 2012) (Bergenstal RM, 2013.) o cuando la hipoglucemia se predice por las tasas de cambio glucémico [Buckingham B, et al 2010]. Ambas estrategias pueden ser eficaces en la prevención de la hipoglucemia global y nocturna [(Bergenstal RM, 2013) (Ly TT et al 2013) (Buckingham B, et al 2010)]

Todavía no están disponibles comercialmente sistemas de circuito cerrado que aumenten la administración de insulina en respuesta a los niveles de glucosa. Estos sistemas

de "páncreas artificial" (Congetl. <http://elpais.com/elpais/2015/01/22/ciencia/1421945127-087739.html>) combinan un infusor externo y un sensor integrados con un algoritmo matemático para activar tasas de infusión de insulina variables [Weinzimer SA et al, 2008]. La mayoría de los sistemas actuales utilizan un algoritmo denominado "modelo de control predictivo" (MPC) que asocia la administración de insulina y la ingestión de la comida (Hovorka R 2011). Aunque capaz de conseguir concentraciones casi normales de glucosa basalmente, los sistemas de páncreas artificial no acaban de responder bien a los cambios glucémicos de las ingestas y del ejercicio. Estos problemas se pueden mejorar con la incorporación de algunas ayudas "humanas" como el anuncio de las comidas y el ejercicio a los algoritmos de control o mediante la adición de pequeñas cantidades de insulina de forma manual ("priman" bolos) antes de las comidas (Weinzimer SA et al, 2008). En este momento los sistemas de circuito cerrado ya han sobrepasado las fases de estudio bajo condiciones controladas de laboratorio y están siendo valorados en situaciones de transición y en el hogar (Renard E et al 2013)

Estos sistemas además proporcionan una gran cantidad de información a usuarios y agentes sanitarios, que es todavía poco utilizada. Algunos expertos demandan un paso tecnológico más: la aplicación de herramientas de procesamiento inteligente de los datos a fin de aprovechar y gestionar toda esta información (retrospectivamente o en tiempo real) y actuar de la forma más apropiada. Los posibles beneficios de estas herramientas "inteligentes" se podrían agrupar en 3 grandes apartados: 1) incremento de la seguridad mediante supervisión del funcionamiento, alarmas, predicción de riesgos, etc.; 2) ayuda a la decisión utilizando cálculo de bolos y corrección de tasas basales; y 3) sistemas de control automatizado o semiautomatizado tipo asa cerrada. En un futuro estos sistemas podrán cambiar el actual modelo de visita médica en diabetes, basado en registros manuales de valores glucémicos puntuales, por un modelo en el que el conocimiento y la experiencia profesionales estén al servicio de la supervisión de las propuestas terapéuticas automatizadas a partir de la monitorización de múltiples variables biológicas.

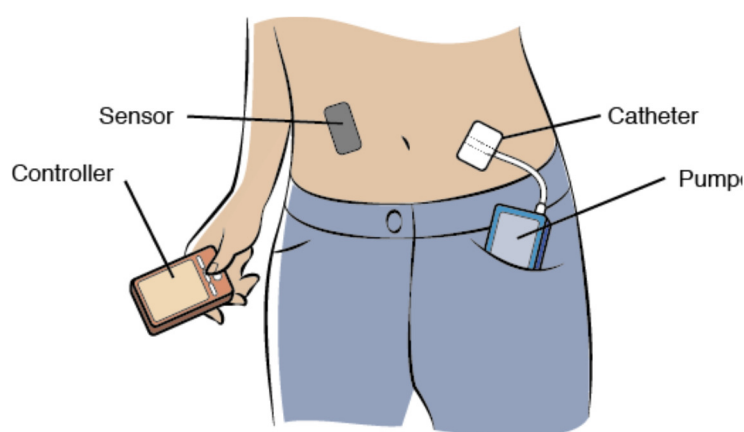


Fig. 12. Sistemas integrados infusor subcutáneo de Insulina y monitor continuo de glucosa intersticial.

En RESUMEN, en el momento actual el tratamiento en pacientes con diabetes tipo 1 con terapia ISCI podría ser superior a MDI en cuanto a control metabólico, variabilidad glucémica, hipoglucemias y calidad de vida. La evidencia científica existente indica que ISCI es superior a MDI basado en las insulinas convencionales o los análogos de acción rápida. Sin embargo, **son necesarios más estudios para confirmar que ISCI es superior a MDI con análogos lentos de insulina**. Con la evidencia científica disponible es asumible que ISCI sigue siendo la mejor opción para los pacientes con mal control metabólico o con hipoglucemias recurrentes o para aquellos que aceptan elevados valores de la glucosa por el miedo a las hipoglucemias. También parece ser una buena opción si consideramos sus efectos sobre la calidad de vida, la flexibilidad de la forma de vida o su capacidad de adaptarse a los cambios asociados a la actividad física o a los horarios laborales. Las insulinas de elección son los análogos de acción rápida insulina aspart, insulina lispro, y la insulina glulisina.

El uso de ISCI es ampliamente recomendado en ambas poblaciones de adultos y pediátrica con DM1 pero es más limitada en personas con diabetes mellitus tipo 2 (Reznik Y et al, 2014).

El tratamiento con ISCI tiene costes adicionales. Las estimaciones actuales sugieren que esta alternativa puede ser rentable sólo para los pacientes con altos valores de HbA1c o con episodios hipoglucémicos severos de repetición, pero su impacto en la calidad de vida y en el desarrollo de las complicaciones diabéticas son todavía difíciles de traducir en términos económicos.

Un tratamiento ISCI no implica simplemente usar un dispositivo externo; requiere el contacto constante con un equipo multidisciplinario altamente competente, una educación intensiva del paciente y su entorno junto a un soporte integrado y continuo en el marco asistencial de Unidades de diabetes de referencia.

El éxito de los sistemas integrados ISCI / sensor, denominado "lazo abierto", con la incorporación de algunos automatismos ha llevado al desarrollo de los sistemas de administración de insulina de circuito cerrado, cuyos ensayos clínicos están ya en los hogares de los pacientes a pequeña escala y con corta duración. Si estos sistemas cumplen con su promesa inicial y prueban a tiempo real que pueden proporcionar un control glucémico seguro y eficaz en situaciones complejas, van a transformar la vida de las personas con diabetes insulino-dependiente a las que atendemos.

3. DIABETES MELLITUS 1 Y CALIDAD DE VIDA

- » CONCEPTO DE CALIDAD DE VIDA. CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD.
- » INSTRUMENTOS PARA MEDIR LA CALIDAD DE VIDA EN LAS PERSONAS CON DIABETES.
- » CALIDAD DE VIDA Y DM1.
 - ♦ Relación entre Calidad de vida y Diabetes.
 - ♦ Diabetes mellitus tipo 1 y Calidad de vida. Factores asociados.
 - ♦ Importancia del control glucémico, el tratamiento y las complicaciones de la diabetes en la Calidad de vida.
 - ♦ DM1 y calidad de vida a largo plazo

En la actualidad, se considera que la atención a las personas con diabetes debe responder a una visión multidimensional que conjuntamente valore los resultados clínicos y psicológicos. Esta nueva perspectiva, basada en la atención integral, ha propiciado el desarrollo y la investigación de una de las áreas de especial interés en las enfermedades crónicas: la calidad de vida.

CONCEPTO DE CALIDAD DE VIDA

De acuerdo a la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS 1996), la calidad de vida es la percepción del individuo sobre su posición en la vida dentro del contexto cultural y el sistema de valores en el que vive y con respecto a sus metas, expectativas, normas y preocupaciones. La calidad de vida es un concepto complejo y multidimensional y está arraigada en un contexto cultural, social y ambiental y supone una evaluación subjetiva por parte del paciente.

La calidad de vida resulta de una combinación de factores objetivos y subjetivos. El aspecto objetivo depende del individuo (utilización y aprovechamiento de sus potenciales: intelectual, emocional y creador) y de las circunstancias externas (estructura socioeconómica, socio psicológica, cultural y política) que interactúan con él. El aspecto subjetivo viene dado por la mayor satisfacción del individuo, el grado de realización de sus aspiraciones personales y por la percepción que él o la población tengan de sus condiciones globales de vida, traduciéndose en sentimientos positivos o negativos (Botero & Pico, 2007).

Schalock & Verdugo (2003, p. 34) coinciden al señalar que la calidad de vida está constituida por una serie de dimensiones básicas, que se definen como "un conjunto de factores que componen el bienestar personal". Los autores proponen ocho dimensiones básicas: Bienestar

físico, Bienestar emocional, Relaciones interpersonales, Bienestar material, Desarrollo personal, Autodeterminación, Inclusión social y Derechos.

Para cada una de estas dimensiones se establecen unos indicadores de calidad de vida, definidos como "percepciones, conductas o condiciones específicas de las dimensiones de calidad de vida que reflejan el bienestar de una persona" (Schalock & Verdugo, 2003, p. 34).

- Bienestar físico: salud, actividades de la vida diaria, atención sanitaria y ocio.
- Bienestar emocional: satisfacción, auto concepto y ausencia de estrés.
- Relaciones interpersonales: interacciones, relaciones y apoyos.
- Bienestar material: estatus económico, empleo y vivienda.
- Desarrollo personal: educación, competencia personal y desempeño.
- Autodeterminación: autonomía, metas/valores personales y elecciones.
- Inclusión social: integración y participación en la comunidad, roles comunitarios y apoyos sociales.
- Derechos: derechos humanos y derechos legales.

En resumen, la calidad de vida incluye factores relacionados con la salud y factores no médicos tales como las relaciones personales, laborales, la espiritualidad y la sensación de bienestar (Centers for Disease Control and Prevention, 2000). La Calidad de vida viene a ser la "percepción de un individuo de su posición en la vida y en el contexto de un sistema cultural y de valores en el que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones" (OMS 1996).

A pesar de que la World Health Organization ya en 1946 definía la salud como un estado de bienestar físico, mental y social completo y no meramente la ausencia de enfermedad (WHO, 2005), hasta épocas recientes, el estado de salud de una población y los beneficios del cuidado de la salud se estimaban casi exclusivamente en términos de mortalidad y morbilidad. En cierta manera, el interés en la evaluación de la calidad de vida ha surgido por la relevancia de las enfermedades crónicas, y la necesidad de tomar decisiones presupuestarias adecuadas y justificadas en la distribución de recursos sanitarios limitados.

La **Calidad de Vida Relacionada con la Salud** (CVRS) (Health Related Quality of Life: HRQOL) integra los conceptos de Salud y de Calidad de Vida. La CVRS es también un concepto multidimensional (Schalock & Verdugo, 2002, pp.75-76) y aunque no existe un acuerdo universal sobre su significado, la mayoría de las investigaciones sobre este concepto giran en torno al estudio de las enfermedades crónicas y sus tratamientos. Según Schalock & Verdugo (2002), la CVRS se referiría a "los distintos aspectos de la vida de una persona que están afectados directamente por cambios en el estado de salud" (Schalock & Verdugo, 2002, p. 80).

La literatura, aunque discordante, admite que la CVRS se centra en el paciente y se basa en la realidad de cada uno. Debido a que la CVRS es una medida subjetiva del estado de salud y de la calidad de vida, los proveedores de atención de la salud deben considerar la CVRS como un resultado prioritario a mejorar.

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se considera pues un resultado centrado en el paciente y evaluado por el mismo y se refiere a la percepción de salud por parte de la persona, su sensación de bienestar y su funcionamiento (Fortin M et al, 2004). Además, esta percepción de la salud va a reflejar el contexto de los sistemas culturales y de valores donde el paciente vive.

El concepto de CVRS incorpora esencialmente la percepción del paciente, que es imprescindible en la evaluación de resultados en salud junto a los tradicionales indicadores fisiológicos o funcionales, e implica desarrollar los instrumentos necesarios para que esa medida aporte información en el proceso de toma de decisiones en salud (Botero & Pico, 2007). Estos autores, de acuerdo con las publicaciones previas (Polonsky, 2000; Snoek, 2000), conciben el concepto de CVRS como la capacidad que tiene el individuo para realizar aquellas actividades importantes a nivel funcional, afectivo y social, junto al bienestar en cada una de estas áreas, que está influenciado por la percepción subjetiva del individuo, más que por la visión del profesional médico.

Algunos estudios importantes, incluyendo el Estudio Prospectivo de DM2 del Reino Unido (UKPDS), han asumido erróneamente que el estado de salud, la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), y la calidad de vida (CV) son términos intercambiables. Esta confusión de la terminología conduce a veces a una mala interpretación de los datos y a conclusiones inadecuadas (Speight J. et al, 2002).

Bradley C. (2001) proporcionó un comentario útil sobre la importancia de diferenciar el estado de salud de la calidad de vida. Un deterioro de la salud o del bienestar puede llevar a ser experimentado como alteración de la calidad de la vida, pero no necesariamente. Por otra parte, una excelente salud no supone siempre una excelente calidad de vida.

Una de las principales implicaciones en la toma en consideración de la CVRS tiene que ver con la Evaluación Económica de las Intervenciones Sanitarias (EEIS) que permiten una toma de decisiones más informada y justificada a la hora de elegir una determinada intervención.

Los principales tipos de EEIS son los análisis coste-efectividad, análisis coste-utilidad (AVAC, años de vida ajustado por calidad) y coste beneficio que pueden ayudar en la toma de decisiones en cuanto a la disposición a pagar las distintas intervenciones terapéuticas. Las comparaciones de costo-efectividad, coste-utilidad y coste-beneficio de diversas intervenciones sirven para el diseño de políticas de salud. El reto más importante para desarrollar un modelo de asignación de recursos ha sido la definición de una unidad común de ganancias en salud. Las dos unidades más extensamente utilizadas han sido:

- » Los años de vida ajustados por calidad (AVAC o Vals)

- » Los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD o DALYs, Disability Adjusted Life Years)

Estos indicadores permiten contabilizar los años de vida que se pierden debido a muertes prematuras y a discapacidad; permiten además cuantificar la carga de la enfermedad que para una sociedad representa las pérdidas en salud comparando diferentes grupos de edad, géneros y estratos socioeconómicos. Así pues, el indicador permite su aplicación a modelos matemáticos y cohortes sintéticas para evaluar daños a la salud, efectividad de las intervenciones y prioridades de atención.

INSTRUMENTOS PARA MEDIR LA CALIDAD DE VIDA EN LAS PERSONAS CON DIABETES.

En el momento actual, la CVRS se reconoce como un resultado de salud importante a tener en cuenta en la atención a las personas con la diabetes, donde la carga de la autogestión en el tratamiento impone grandes demandas sobre el individuo. Debido a que la CVRS es un concepto multidimensional y complejo, requiere una adecuada evaluación, siendo necesario conocer los instrumentos adecuados para su evaluación tanto de forma genérica como específica para diabetes.

Existen diversos cuestionarios de CV. Pero ninguno de ellos ha sido aceptado como patrón ya que todos son susceptibles de mejora. Se recomienda incluir una escala razonablemente fiable, válida y sensible al cambio. Podemos clasificar los instrumentos de evaluación de CV en dos grandes grupos: generales y específicos.

Los instrumentos generales se han desarrollado para su utilización en diferentes tipos de pacientes o poblaciones, con independencia del problema que afecte al paciente; permiten un nivel de comparación más global y abstracta sobre el daño que producen las distintas enfermedades.

Los instrumentos específicos se han desarrollado para utilizar en pacientes con una enfermedad concreta (diabetes, asma, depresión, etc.) y, por tanto, pueden detectar mejor cómo un determinado problema de salud en particular afecta a la CV de este tipo de pacientes y son sensibles a variaciones de la CVRS.

La principal ventaja es que presentan una alta sensibilidad a los cambios ante un problema de salud, especialmente indicados en los estudios que pretenden medir el cambio en la CV tras una intervención. La principal limitación es que no permiten realizar comparaciones entre diferentes patologías.

La decisión de escoger entre un instrumento general o específico depende del tipo de objetivo del estudio:

- Los generales son especialmente útiles para comparar la CV en pacientes con una patología respecto a otros pacientes con diferentes procesos o un grupo control sano.

- Los específicos están enfocados a aspectos más importantes de la enfermedad concreta y su tratamiento.

INSTRUMENTOS GENERALES.

Entre ellos destacan:

ESCALA DE KARNOFSKY: The Karnofsky Performance Scale (Brezinski, Stone, Muller, Tofler, Davis, Parker et al., 1991), fué de las primeras escalas desarrollada con el propósito de definir de forma consistente el estado funcional de los pacientes con padecimientos crónicos. Es una escala de 10 puntos que aunque inicialmente fue desarrollada para pacientes con cáncer, por el hecho de ser genérica se ha aplicado a otras enfermedades crónicas. Se considera un método válido para predecir el estado funcional del paciente, es simple y de rápida aplicación. Se ha estudiado su fiabilidad y validez en pacientes con infarto agudo de miocardio. Desde su primera descripción en 1948, la escala ha sido aceptada entre los médicos, especialmente por los oncólogos, como un método de estimación del estado funcional del paciente. La ventaja de esta escala es que es genérica. Su desventaja, que es unidimensional, es decir, sólo evalúa el estado funcional y no mide las otras dimensiones de la CV.

LÁMINAS COOP-WONCA (Darmouth COOP Functional Health Assessment Charts /Wonca; Wonca, 1988). Medida desarrollada en EEUU para evaluar el bienestar (físico, emocional y social) de los pacientes de atención primaria. Contiene una serie de láminas que contienen un ítem referido al estado funcional del paciente durante las últimas 2 semanas. Cada ítem cubre una dimensión de la calidad de vida. Las láminas han de pasarse siempre en el mismo orden: capacidad física, sentimientos, actividades diarias, actividades sociales, cambio de salud, salud global. Hay 5 categorías de respuestas. Hay una adaptación española (García-Olmos, Miranda, Barrios y cols, 1994).

EUROQOL 5D (EuroQol Group 1990): Medida genérica multidimensional de CVRS. Consta de tres partes. Primera parte es una descripción del estado de salud en 5 dimensiones: movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión. En la segunda parte el sujeto puntúa su estado de salud en una escala visual analógica milimetrada o termómetro (TEVA), cuyos extremos son 0 (peor estado de salud imaginable) y 100 (mejor estado de salud imaginable). En la tercera parte, el individuo puntúa 14 estados de salud (valores sociales de los estados de salud) en una escala exactamente igual a la anterior. Adaptación española: Badia y cols (1996).

SF-36 (Medical Outcomes Study short form 36 ; Ware y Sherbourne, 1992). Medida del estado de salud, consta de 36 ítems que evalúan 8 dimensiones de salud: función física, función social, limitaciones del rol por problemas físicos, limitaciones del rol por problemas emocionales (estado funcional), salud mental, vitalidad, dolor (bienestar) y percepción general de salud. Versión española: Alonso, Prieto y Antó (1995).

CCV: Cuestionario de Calidad de Vida (Ruiz y Baca, 1993). Se desarrolló con el objetivo de disponer de un cuestionario genérico, breve y fácil de utilizar para valorar CV percibida por la población española. Consta de 39 ítems dispuestos en 4 escalas: apoyo social, satisfacción general, bienestar físico/psicológico y ausencia de sobrecarga laboral/tiempo libre. Puede obtenerse una puntuación global.

INSTRUMENTOS ESPECÍFICOS.

Los Instrumentos específicos están diseñados para ser utilizados en un grupo de pacientes específicos, son sensibles a los cambios terapéuticos y a la historia natural de la enfermedad y pueden ayudarnos a cuantificar los cambios en salud. (Magwood G et al, 2008) (Garratt et al, 2002) .Se han efectuado importantes aportaciones para identificar y comprender medidas específicas de CVRS para personas con diabetes. Garratt et al (Garratt et al, 2002) han revisado recientemente los instrumentos más importantes disponibles, resumido la evidencia psicométrica y establecidos las recomendaciones para su uso. Entre los más utilizados se encuentran:

DQOL: *Diabetes Quality of Life* (Diabetes Control and Complications Trial Research Group, DCCT, 1993). Nació en el marco del estudio DCCT donde se valoraba si el tratamiento de los pacientes con DM 1 con terapia intensiva disminuía la frecuencia y severidad de las complicaciones de la diabetes. Como objetivo secundario se pretendía saber si este tratamiento influía en la CV. La terapia intensiva consistía en mantener las concentraciones de glucosa en sangre en valores cercanos a la normalidad, mediante el autocontrol de los niveles de glucosa 4 veces o más al día, y la administración de 3 o más inyecciones diarias de insulina (o un sistema ISCI) . Consta de 46 ítems repartidos en 4 escalas (satisfacción con el tratamiento, impacto del tratamiento, preocupación por aspectos sociales y vocacionales y preocupación por efectos futuro de la diabetes). Ofrece una puntuación total.

EsDQOL: *Versión española del cuestionario Diabetes Quality of Life* (Millán, Reviriego y del Campo, 2002; Robles, Cortázar, Sánchez-Sosa, Páez y Nicolini, 2003). Adaptación española 43 ítems. Se eliminaron 3 ítems (3, 8 y 16) de la subescala de impacto.

DQOL Brief Clinical Inventory (Burroughs, Desikan, Waterman, Gilin y McGill, 2004). Consta de 15 ítems.

QLsc (*The assessment package quality of life: status and change*) (Hörnquist, Wikby, Hansson y Andersson, 1993). Consta de 5 dimensiones: síntomas diabetes y condiciones del régimen (enfermedad), estado psicológico, social y conductual (actividades) y hábitos. Además tiene 1 ítem para salud somática y otro para satisfacción de la vida global. Hay un índice para el total de la escala.

DSQOLS: *Diabetes-Specific Quality of Life Scale* (Bott, Mühlhauser, Overmann y Berger, 1998). Consta de 64 ítems: 10 sobre objetivos generales del tratamiento, 10 sobre satisfacción con el

éxito del tratamiento y 44 ítems específicos sobre el malestar que causa la diabetes. Esta escala específica de 44 ítems consta de 6 dimensiones o factores: relaciones sociales, flexibilidad en el tiempo de ocio, quejas físicas, preocupaciones sobre el futuro, restricciones de la dieta y acontecimientos estresantes diarios. Algunos autores lo señalan como más sensible que DQOL en la evaluación de los cambios que suponen los distintos tratamientos (Scheidegger U et al. 2007).

ADDQoL: Audit de la Calidad de vida dependiente de Diabetes (Bradley C et al.2001). Evalúa el impacto de la diabetes en 18 ámbitos de la vida. El uso del ADDQoL en las personas con diabetes tipo 1 y 2 ha demostrado, en promedio, un impacto casi universalmente negativo de la diabetes en todos los dominios. Se han demostrado diferencias significativas en la magnitud del efecto entre pacientes insulintratados y no y entre pacientes con y sin complicaciones.

W-BQ22 (Well-Being Questionnaire) (Bradley, 1994). Consta de 22 ítems que evalúan depresión, ansiedad, energía y bienestar.

ITR-QOL (*Insulin Therapy Related Quality Of Life measure*) (Ishii, Yamamoto y Ohashi, 2001a, 2001b): se ha desarrollado para analizar el factor de impacto en la CV en los pacientes tratados con terapia intensiva específicamente. Consta de 5 ítems sobre actividades sociales, 4 para funcionamiento físico, 3 para actividades diarias y 11 sobre sentimientos relacionados con la terapia.

IDSRQ: *Insulin Delivery System Rating Questionnaire* (Peyrot y Rubin, 2005). Instrumento fiable y válido para evaluar CVRS. Tiene 7 escalas: satisfacción con el tratamiento, interferencia del tratamiento en la vida diaria, eficacia clínica (glucemia), preocupación por la diabetes, cargas sociales relacionadas con la diabetes (amigos, familia, etc), bienestar psicológico y preferencia por el tratamiento. Las tres primeras relacionadas con el sistema de administración de insulina. Las tres siguientes con aspectos más generales. Y la última sobre la preferencia por el sistema de administración de la insulina.

En una revisión Speight J et al (Speight J et al, 2009) realizaron una búsqueda sistemática de la literatura (6085 resúmenes de publicaciones) para identificar las diez medidas más frecuentemente utilizadas para evaluar la calidad de vida en la investigación de la diabetes de 1995 a marzo de 2008 a fin de establecer una serie de recomendaciones de como seleccionar las más apropiadas. De los diez instrumentos que se utilizan con mayor frecuencia para evaluar "la Calidad de vida" en personas con Diabetes:

- ✓ Sólo tres en realidad lo hacen: el genérico de Calidad de vida de la Organización Mundial de la Salud (WHOQOL), el específico de calidad de vida para diabetes (DQOL) y el Audit de Calidad de vida y diabetes (ADDQoL).
- ✓ Los restantes 7 de los 10 instrumentos más utilizados miden con mayor precisión:

- Estado de salud en general: "Short Form 36" (SF-36), "EuroQoL 5-Dimensión" (EQ-5D).
- Satisfacción con el tratamiento: "Cuestionario de Satisfacción de Tratamiento de la Diabetes" (DTSQ).
- Bienestar psicológico: "Inventario de Depresión de Beck" (BDI), "Hospital Anxiety and Depression Scale" (HADS), "Cuestionario de Bienestar" (W-BQ), "Áreas problemáticas en Diabetes" (PAID).

Los autores señalan que una sola medida no se puede adaptar a todas las necesidades y que es preciso utilizar los instrumentos válidos y fiables, que permitan realizar evaluaciones y resultados precisos.

En cuanto al DQOL, uno de los test más utilizados, es un test auto administrado con 46 ítems diseñado para evaluar el impacto en la calidad de vida de los tratamientos intensivo vs convencional en los pacientes del DCCT (DCCT 1988, Jacobson A 1994). Tiene cuatro subescalas primarias (satisfacción, impacto, preocupación por la diabetes, y preocupación social / profesional) que evalúan diferentes aspectos de la calidad de vida. El sistema de puntuación van de 0 (más baja calidad de vida) a 100 (la más alta calidad de la vida), aunque también se puede cuantificar de forma inversa. Estudios psicométricos han indicado que la medida global DQOL tiene excelente consistencia interna (alfa de Cron Bach, 0,83 - 0,92), para adultos y adolescentes (DCCT 1988), (Jacobson A 1994). La fiabilidad test-retest durante un período promedio de 9 días fue de 0,92 para la medida general (Jacobson A 1994 libro); además ha demostrado tener validez convergente con medidas de bienestar, síntomas psiquiátricos y adaptación a la enfermedad (Jacobson A, 1994 Libro). Paralelamente, el DQOL discrimina entre los pacientes con diferente número de complicaciones clínicamente evidentes (Jacobson A 1994 libro) y es sensible a diferentes terapias tanto para DM2 (Jacobson A libro) como para DM1 (Nathan DM 1991)

CALIDAD DE VIDA Y DM1.

RELACIÓN ENTRE CALIDAD DE VIDA Y DIABETES

Una característica que diferencia la diabetes del resto de enfermedades crónicas es la necesidad de que el paciente adopte un papel activo en su autocuidado, tomando el máximo de responsabilidades que van a implicar decisiones sobre determinados aspectos del tratamiento. Muchos pacientes informan de sentimientos de rabia, culpa y preocupación acerca de la enfermedad, y frecuentemente están poco motivados para completar las a veces complejas tareas de autocuidado. Estos hallazgos son consistentes en la bibliografía científica, y están asociados con el deterioro en la calidad de vida (Martín, Querol, Larsson, Renovell & Leal, 2007).

Comúnmente, los estudios sobre el tratamiento de la diabetes y su evolución se han centrado en la evaluación del control metabólico como principal indicador de la calidad de vida del paciente. Sin embargo, en los últimos años ha cobrado interés el estudio de la percepción del sujeto sobre su propia enfermedad, sus consecuencias y tratamiento, como un elemento clave para conocer y medir la calidad de vida (Mora et al., 2005).

Polonsky W (2000) plantea la necesidad de reconocer el impacto de la diabetes en las siguientes dimensiones a fin de realizar una correcta evaluación de la calidad de vida en estos pacientes.

a) La diabetes puede comprometer el funcionamiento físico.

Hay tres formas en las cuales la diabetes puede afectar negativamente al bienestar del paciente.

- El desarrollo de complicaciones a largo plazo. Cuando los pacientes tienen alguna de las complicaciones micro-macrovasculares de la diabetes, lo más probable es que se produzca una disminución en la calidad de vida percibida. El paciente puede presentar dificultades para desempeñar las tareas de su vida cotidiana o para disfrutar de las actividades placenteras. La capacidad del paciente para funcionar de manera independiente también puede verse afectada.
- El segundo aspecto son las complicaciones a corto plazo. Los síntomas asociados a las hiperglucemias o a las hipoglucemias, los cambios de peso no deseados, las frecuentes hipoglucemias severas o las hipoglucemias desapercibidas y el miedo a las hipoglucemias pueden afectar a la calidad de vida de la persona con diabetes.
- El tercer aspecto está relacionado con los síntomas físicos y los cambios en el estilo de vida debido a las demandas del tratamiento diabetológico. Este aspecto estaría relacionado con el estrés asociado a la diabetes, a la capacidad de funcionamiento percibido, a la interferencia con las actividades diarias y a la falta de independencia debido a la diabetes.

b) La diabetes puede también comprometer el funcionamiento psicológico.

Las demandas de la diabetes pueden tener un potente impacto en el ánimo, tanto a corto como a largo plazo. Algunos pacientes pueden encontrarse crónicamente frustrados, desanimados y/o enfurecidos con una enfermedad que frecuentemente no parece responder a sus esfuerzos. Pueden sentirse desesperanzados y tener una menor percepción de bienestar. Esta dimensión puede observarse en el estrés percibido relacionado con los síntomas, autocuidado y situaciones problemáticas relevantes.

c) La diabetes puede comprometer el funcionamiento social. La simple presencia de la diabetes puede afectar la cantidad y la calidad de las relaciones sociales de los pacientes. Para valorar

esta dimensión, la evaluación podría centrarse en el estrés asociado a la diabetes en las situaciones sociales.

Existe evidencia del fuerte impacto de la diabetes en la persona que la padece (Dickerson, et al., 2011), afectando al bienestar del paciente (WHO, 2005) y por consiguiente, a su calidad de vida.

Comparando los pacientes con diabetes con personas sin diabetes, la mayoría de los estudios informan de peor calidad de vida en los pacientes con diabetes (Hahl et al., 2002; Hefz & Shabany, 2011; Isla, 2011; Sikdar, Wang, MacDonald & Gadag, 2010), especialmente considerando el efecto en el funcionamiento físico y en el bienestar del paciente. Sin embargo, las personas con diabetes presentan una mejor calidad de vida, funcionamiento y bienestar que los que tienen otra enfermedad crónica (Rubin & Peyrot, 1999; 2000).

DIABETES MELLITUS TIPO 1 (DM1) Y CALIDAD DE VIDA. FACTORES ASOCIADOS

La diabetes tiene efectos perjudiciales en los resultados de salud incluyendo la calidad de vida (Rubin R, Peyrot. 1999) y varios estudios han mostrado asociaciones negativas significativas de CVRS con el pronóstico de la persona con diabetes (Mc Owen LN et al 2009). Una mayor comprensión de los determinantes de la CVRS entre las personas con diabetes podrían orientar hacia estrategias de intervención específica para mejorar los resultados de salud para este grupo de población.

En población adulta con DM 1 las siguientes características se han asociado con una mayor satisfacción con la propia vida y una mejor calidad de vida (Aalto, Uutela & Aro, 1997; Hirai, Tielsch, Klein & Klein, 2011; Imayama et al., 2011a):

- » **Factores socioculturales:** estado civil (tener pareja), menor edad y nivel económico con altos ingresos.
- » **Factores físicos:** no tener complicaciones de la diabetes ni otras otras enfermedades, un índice de masa corporal bajo y altos niveles de actividad física
- » **Factores psicosociales:** tipo de personalidad activa y tener apoyo social.

Por el contrario, los siguientes factores se han relacionado con una menor calidad de vida (Aalto et al., 1997; Bott, Mühlhauser, Overmann & Berger, 1998; Collins, O'Sullivan, Harkins & Perry, 2009; Hahl et al., 2002; Hart et al., 2003; Hirai et al., 2011):

- » **Factores socioculturales:** género (ser mujer), edad (mayor edad), estado civil (estar separado o divorciado), nivel educativo (bajo), ocupación (desempleado) y seguro médico (no tener un seguro privado).
- » **Factores físicos:** tiempo con diabetes (más años), complicaciones de la diabetes (tener), hipoglucemias (más de dos semanales), síntomas de las complicaciones (tener), autocontroles (mayor número de autocontroles). Con excepción de la edad, los determinantes de la CVRS y la

calidad de vida son similares en adultos con DM1 y 2. Existe una relación positiva intensa entre edad avanzada con CVRS en Diabetes 2 y negativa para DM1 (Imayama et al., 2011 a).

Se ha estudiado la calidad de vida en *adolescentes con DM1*, encontrándose en ellos menor calidad de vida que en aquellos adolescentes que no tienen diabetes. Entre los factores determinantes se encuentran los siguientes (Abolfotouh, Kamal, El-Bourgy & Mohamed, 2011; Delamater, 2000; Graue, Wentzel-Larsen, Hanestad, Batsvik & Sjøvik, 2003; Matziou et al., 2011):

» **Factores socioculturales:** género (ser mujer), edad (tener mayor edad), familia monoparental (el adolescente vive con un solo progenitor), nivel económico (bajo).

» **Factores físicos:** ingresos hospitalarios en los últimos 6 meses (tener), tiempo con diabetes (mayor duración de la enfermedad medida en años), complicaciones de la diabetes (tener), otras enfermedades (tener), índice de masa corporal (mayor).

» **Factores psicosociales:** estrés (tener), depresión (tener), autoestima (pobre) y autoeficacia (pobre).

Matziou et al. (2011) han encontrado una asociación positiva en adolescentes con DM1 entre calidad de vida, buen control glucémico, realizar actividades deportivas y el uso de ISCI. Lukacs et al (2013) también encontraron como los adolescentes a similar nivel de HbA1c y de actividad física tratados con ISCI tenían mejor calidad de vida que los adolescentes con MDI.

IMPORTANCIA DEL CONTROL GLUCÉMICO, EL TRATAMIENTO Y LAS COMPLICACIONES DE LA DIABETES EN LA CALIDAD DE VIDA.

Dada la importancia que el control glucémico, el tratamiento y las complicaciones de la diabetes tienen en la calidad de vida de los pacientes con DM, en los tres siguientes apartados profundizaremos en la relación entre calidad de vida y las complicaciones de la diabetes, el control glucémico y el tratamiento.

Calidad de vida y complicaciones relacionadas con la diabetes.

En general, la presencia de complicaciones asociadas a la diabetes se ha relacionado con una disminución en la calidad de vida del paciente (Aalto et al., 1997; Bott et al., 1998; Fenwick et al., 2012; Fu, Qiu, Radican & Luo, 2011; Jacobson et al., 1994; Jelsness-Jørgensen, Ribu, Bernklev & Moum, 2011; Jiang, Beals, Whitesell, Roubideaux & Manson, 2009; Rubin & Peyrot, 1999; Rubin, 2000; Solli, Stavem & Kristiansen, 2010). De hecho, se ha visto que los pacientes con un mayor número de complicaciones asociadas a la diabetes (dos o más) presentan peor calidad de vida (Rubin & Peyrot, 1999). Específicamente, en los pacientes con úlceras por pie diabético se ha observado que la calidad de vida es mejor en aquellos pacientes cuyas úlceras han cicatrizado (Jelsness-Jørgensen et al., 2011). Sin embargo, si la úlcera está activa, la calidad de vida de estos pacientes es peor que la de pacientes que han sido sometidos con éxito a una

amputación menor de una de sus extremidades inferiores (Hogg, Peach, Price, Thompson & Hinchliffe, 2012).

Las complicaciones relacionadas con la diabetes pueden variar notablemente la calidad de vida de las personas, lo que también depende del tipo de diabetes que el paciente padezca. Específicamente, en personas con DM1 los síntomas asociados a complicaciones a largo plazo se asocian con una pérdida significativa de calidad de vida (Hahl et al., 2002). Los pacientes que informan de frecuentes episodios de hipoglucemias leves y graves (Álvarez-Guisasola, Yin, Nocea, Qiu & Mavros, 2010), hiperglucemias, complicaciones micro y macrovasculares (Hart et al., 2003), pérdida de visión, nefropatía o neuropatía presentan peor calidad de vida que aquellas personas con DM1 y sin complicaciones (Hirai et al., 2011).

Calidad de vida y control glucémico.

Delamater A et al. (2001) informan que los pacientes con un buen control glucémico presentan una buena calidad de vida. Así, algunos autores refieren que un buen control glucémico predice una mejor calidad de vida física, mental y sexual (Camacho et al., 2002; Lau, Qureshi & Scott, 2004).

Diversos autores encuentran una relación negativa entre calidad de vida y control glucémico en pacientes con DM1, de forma que aquéllos pacientes con una alta hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) presentan una pobre calidad de vida (Hart et al., 2003).

En *adolescentes con DM1* se ha observado que los pacientes con mejor control metabólico presentan mejor calidad de vida (Guttmann-Bauman, Flaherty, Strugger & McEvoy, 1998) que aquellos mal controlados. Otros autores (Ingerski, Laffel, Drotar, Repaske & Hood, 2010) informan que los pacientes que tienen buen control glucémico y una satisfactoria calidad de vida se hacen más autocontroles, tienen menos afectividad negativa y es más probable que estén tratados con terapia ISCI.

Tratamiento diabetológico y Calidad de vida.

Los estudios sobre calidad de vida encuentran resultados bastante heterogéneos en función tanto del tipo de tratamiento como del tipo de diabetes que el paciente presenta. Específicamente en pacientes con diabetes tipo 1 la calidad de vida puede influenciarse por la administración de programas estructurados de educación diabetológica así como por las distintas opciones de tratamientos insulínico.

-Educación diabetológica. La administración de programas de educación diabetológica como parte esencial del tratamiento de la diabetes, también ha sido estudiada encontrando diversos beneficios en la calidad de vida de los pacientes con DM1. Así, por ejemplo, Abolfotouh et al. (2011) aplicando estos programas en el marco del tratamiento diabetológico obtuvieron mejores valores en conocimiento de la diabetes, adherencia al ejercicio, autocontroles de glucosa, tratamiento (MDI), autoeficacia, apoyo familiar, control glucémico y satisfacción con la vida en los pacientes con DM1 que siguieron el programa que en el grupo control.

-Tratamiento insulínico: MDI versus ISCI. Han sido muchos los estudios que han evaluado el efecto de la intensificación del tratamiento insulínico en la calidad de vida de la persona con diabetes 1. Weinger & Jacobson (2001), encuentran que no sólo mejora el control glucémico del paciente, sino también su satisfacción con el tratamiento. Además, disminuye el estrés asociado a la diabetes e incrementa las conductas de autocuidado.

En cuanto a las opciones de tratamientos insulínicos intensificados, aunque el tratamiento con ISCI puede ser el método de administración de insulina más avanzado y preciso que hay disponible en la actualidad, la posibilidad de un control glucémico mejorado es tan sólo uno de los muchos factores potenciales que se han de considerar a la hora de iniciar el tratamiento con un infusor. El tratamiento con ISCI puede, en potencia, afectar la calidad de vida y al funcionamiento psicosocial de los pacientes. Fundamentalmente porque el tratamiento con el infusor requiere una intensificación del autocuidado, pudiendo además afectar a la imagen corporal y a la esfera sexual. La calidad de vida en sí misma es ahora reconocida como un resultado importante para las personas con diabetes (Wagner JA, 2004) y durante los últimos años, está creciendo el interés en la relación de la calidad de vida y la terapia ISCI.

La evidencia sobre los efectos beneficiosos de la terapia ISCI en personas con diabetes tipo 1 es contradictoria. Los resultados negativos (o la falta de resultados positivos) en algunos casos es probablemente debido más a problemas metodológicos en su evaluación según Bernard et al. (2007). En un meta-análisis comparativo ISCI vs MDI/NPH, Weissberg-Benchell J et al (Weissberg-Benchell J et al, 2003), de 2.483 estudios seleccionaron 52 que cumplían adecuados criterios metodológicos y únicamente 5 de ellos evaluaban Calidad de vida. En dos de ellos se encontró una mejora y en los otros tres no. Al valorar otros factores psicológicos como depresión, ansiedad, adherencia, locus de control, autoestima, autoeficacia, funcionamiento familiar y percepción de las ventajas de ISCI, encontraron que globalmente estos datos limitados apuntan a que no existe un riesgo aumentado de evoluciones psicosociales negativas en el tratamiento con infusores en comparación MDI/NPH. Los autores reconocen que estos hallazgos por su disparidad y heterogeneidad deben ser tomados con cautela. También recomiendan la realización de estudios prospectivos longitudinales que analicen las razones de los individuos para iniciar, continuar o interrumpir el tratamiento con terapia ISCI a fin de guiar la toma de decisiones clínicas respecto a esta alternativa con el doble objetivo de optimizar tanto el control glucémico como mejorar la calidad de vida.

Específicamente en adultos hay estudios en esta área tanto randomizados, como no randomizados controlados así como observacionales (Tabla 10). De ellos solo hay 5 estudios randomizados que hayan evaluado la Calidad de Vida en ISCI vs MDI: Tsui et al 2001, De Vries et al 2002, Bolli GB et al 2009, Hoogma et al 2005 y Thomas et al 2007; 3 de ellos evaluaron ISCI vs MDI de NPH (Tsui et al 2001; De Vries et al 2002, Hoogma 2005) y solo 3 utilizaron entre sus herramientas el DQOL (Tsui et al 2001; Hoogma et al 2005; Thomas et al 2007). Este último con un pequeño tamaño muestral (n=21) (Thomas et al 2007) utilizando DQOL evaluó calidad de vida ISCI vs MDI con análogos de lenta durante 6 meses sin encontrar diferencias.

Dos de ellos (De Vries 2002, Hoogma 2005) utilizando respectivamente los cuestionarios DTSQ /SF 36 y DQOL han confirmado un beneficio claro para la CV con este tipo de terapia pero comparando ISCI con MDI / NPH.

Utilizando también el DQOL, otros tipos de estudios no randomizados (transversales, observacionales) obtienen resultados mixtos desde no diferencias (Hoogma R 2004, Chantelau E 1997) hasta la descripción de una puntuación que los autores refieren como adecuada sin evaluación basal comparativa (Bruttomesso D 2002) (Rodrigues I 2005)

Nicolucci et al (Nicolucci et al 2008), en un diseño caso control realizaron un estudio comparativo sobre la calidad de vida de MDI vs. CSII utilizando el DSQOL, DTSQ y el SF 36 en 1341 pacientes. En el grupo MDI, el 90% de los pacientes fueron tratados con insulina glargina, y el resultado obtenido sugiere una mejor calidad de vida en el grupo CSII debido a una mayor flexibilidad en el estilo de vida, menos miedo a la hipoglucemia y una mayor satisfacción con el tratamiento.

TABLA 10. ESTUDIOS REALIZADOS SOBRE CALIDAD DE VIDA EN ADULTOS CON DIABETES TIPO 1 EN TRATAMIENTO CON ISCI.

AÑO	AUTORES	DISEÑO DEL ESTUDIO	PACIENTES	PACIENTES QUE COMPLETAN EL ESTUDIO	EDAD	INSTRUMENTO DE EVALUACIÓN CALIDAD DE VIDA	MOMENTO DE EVALUACIÓN DE CALIDAD DE VIDA	RESULTADOS
2001	Tsui et al.	Estudio aleatorizado y controlado. Seguimiento a los 9 meses.	27 pacientes con DM1: - 13 ISCI - 14 MDI/NPH	A los 9 meses: -12 ISCI - 13 MDI/NPH	ISCI: 36±12 años MDI: 36±10 años	DQOL	A los 9 meses.	No existen diferencias entre ambos grupos al final del estudio ni en la escala total ni en sus subescalas. No datos basales.
2002	De Vries et al.	Ensayo cruzado aleatorizado	79 pacientes que van a estar 16 semanas con ISCI y 16 semanas con MDI	79 pacientes que van a estar 16 semanas con ISCI y 16 semanas con MDI	Adultos	SF-36 DTSQ	Basal y a las 36 semanas	Las personas con ISCI presentan una mayor mejoría en calidad de vida (general y subescala mental) que las personas con MDI.
2006	Hoogma et al.	Ensayo clínico aleatorizado controlado, cruzado.	256 pacientes con DM1: -127 grupo ISCI-MDI/NPH - 129 grupo MDI-ISCI/NPH	A los 16 meses del estudio (2 meses antes del inicio de cada fase y 6 meses en cada tratamiento) completan el período 223 pacientes.	ISCI-MDI/NPH: 35,3±9,8 años MDI/NPH-ISCI: 37±10,6 años	DQOL	En todas las fases del estudio	Mejores resultados en los pacientes con ISCI al final de la fase de tratamiento en escala total y subescalas. También se evalúa con SF-12: mejores puntuaciones en escala Mental.
2007	Thomas et al.	Estudio piloto prospectivo aleatorizado con grupo control	21 personas con DM1: Educación MDI: análogo de insulina lispro/glargina ISCI	21 personas con DM1	43±10 años	DQOL	Basal y a las 24 semanas	No diferencias.
2009	Bolli et al	Estudio aleatorizado y controlado. Multicéntrico.	60 pacientes MDI/G:30 ISCI: 30	A los 6 meses: 26 pacientes. 24 ISCI 29 MDI		DTSQ	Basal y 6m	Mejor en grupo de ISCI

2010	Anarte M et al.	Pre-post con grupo control	Grupo 1: 33 con MDI a los que se le instala ISCI Grupo 2: 45 con MDI/G	Grupo 1: 23 Grupo 2: 14 con MDI	Grupo 1: 31,09 ±11,16 Grupo 2: 30,11 ±10,33	DQOL	Basal y a los 6 meses	A los 6 meses de tratamiento mejoran en calidad de vida los pacientes del Grupo 1. No se encuentran diferencias en el Grupo 2.
2002	Bruttomesso et al.	Estudio retrospectivo sin grupo control.	138 pacientes con ISCI.	98 pacientes completaron el DQOL a los 7 años con ISCI.	33,1±1,0 años	DQO)	A los 7 años del comienzo con ISCI.	A los 7 años con ISCI los pacientes tienen un buen DQOL (73,0±1,8 después de transformar la escala de 0 a 100 puntos)
2010	Casas-Oñate et al.	Estudio analítico de cohortes (estudio transversal)	40 personas con ISCI 40 personas con MDI	40 personas con ISCI 40 personas con MDI	ISCI: 34,85±8,64 MDI: 34,45±7,76	DQOL	Una vez	No se encuentran diferencias significativas en la puntuación general ni en las subescalas.
1997	Chantelau et al.	Prospectivo longitudinal con grupo control	77 MDI 55 ISCI	Para comparar calidad de vida fueron seleccionados 48 personas de cada grupo.	MDI: 32±9 ISCI:31±8	DQOL	Al comienzo y a los 3 y 6 meses de tratamiento	No existen cambios en DQOL.
2007	Giménez et al.	Prospectivo longitudinal sin grupo control	153 pacientes con DM1 pasan de MDI a ISCI.	153 pacientes con DM1 pasan de MDI a ISCI.	34,7±10,7	DQOL SF-12 Cuestionario de estilo de vida y manejo enfermedad y aceptación del tratamiento	Al comienzo y a los 2 años de tratamiento con ISCI	Mejores resultados en DQOL a los 2 años de estudio con respecto basal en todas sus subescalas. No se encuentran diferencias en SF-12. Sí mejores resultados en la escala de estilo de vida y manejo de la enfermedad.
2004	Hoogma et al.	Trasversal con grupo control	ISCI: 49 MDI: 79	ISCI: 49 MDI: 79	ISCI: 41,4 ± 11,3 MDI: 43,1 ± 14,8	DQOL	Una vez	No se encuentran diferencias significativas entre ambos grupos.
2004	Kamoi et al.	Prospectivo con grupo control	MDI: 16 ISCI: 12	MDI: 16 ISCI: 12	MDI: 48 ± 17 ISCI: 55 ± 13	ITR-QOL	3 meses	A los 3 meses, los pacientes que usan ISCI presentan mejor calidad de vida que los que son tratados con MDI

2002	Linkeschova et al.	Longitudinal sin grupo control (comparan calidad de vida antes de ISCI con 1,8 años de seguimiento).	103 personas con ISCI. Calidad de vida fue medida en 50 personas.	50 pacientes contestan calidad de vida.	33±11 años	Diabetes-Specific Quality of Life Scale (DSQOLS)		La calidad de vida de los pacientes con ISCI fue significativamente superior en todas las subescalas de calidad de vida en ISCI con respecto al estado inicial (MDI).
2013	Lozano-Serrano et al.	Trasversal descriptivo con grupo control	68 personas ISCI: 22 MDI: 46	ISCI:21 MDI:42	ISCI: 36,3 (24-49) MDI: 35,83 (19-53)	DQOL SF-36	34,0 ± 24,2 meses con ISCI	DQOL: No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. SF-36: Peor calidad de vida en los pacientes tratados con ISCI
2008	Nicolucci et al.	Trasversal con grupo control	ISCI: 481 MDI: 860	ISCI: 481 MDI: 860	ISCI: 35.1±10.9 MDI: 34.9±12.4. (90% MDI/G)	DSQOLS SF-36	En una ocasión	DSQOLS: Se encuentran mejores resultados en el grupo ISCI en algunas de las subescalas. SF-36: Peores resultados en ISCI. Después de ajustar por edad, género y duración de la diabetes esta diferencia desaparece.
2005	Rodrigues et al.	Estudio retrospectivo sin grupo control	40 pacientes con ISCI	33 pacientes contestan al DQOL	33,2±12,2 años	DQOL	A los 32,2±40,2 meses con ISCI.	A los 32,2±40,2 meses con ISCI los pacientes tienen un buen DQOL (67,2±10,2 después de transformar la escala de 0 a 100 puntos). No datos basales.
2007	Scheidegger et al.	Estudio trasversal con grupo control y estudio retrospectivo longitudinal con grupo control.	Transversal: MDI: 111 ISCI: 92 Longitudinal: 22 personas con ISCI	Transversal: MDI: 81 ISCI: 78 Longitudinal: 19	Transversal: MDI: 42,2±11,8 ISCI: 41,3±13,3 Longitudinal: 42,8±11,2	DSQOLS	Antes del comienzo del tratamiento con ISCI y a los 4-6 meses.	Aumento de la calidad de vida: los pacientes con diabetes tipo 1 se mostraron más satisfechos con el tratamiento recibido (ISCI) respecto a su control metabólico, así como a factores psicosociales, estado físico y protección frente a las hipoglucemias y complicaciones.

Aunque los hallazgos en cuanto a impacto en la calidad de vida difieren en los diversos estudios que han utilizado distintos tipos de medidas y una revisión metanalítica no es apropiada debido a la utilización de diferentes escalas, una reciente revisión Cochrane confirma que en muchos estudios la terapia ISCI es preferida frente a MDI respecto a satisfacción con el tratamiento, calidad de vida y percepción de estado de salud tanto general como mental (Misso M Cochrane data base 2010).

Entre los factores que pueden relacionarse con la mejor calidad de vida referida por algunos estudios en la terapia ISCI se encuentran una sustitución más fisiológica de la insulina, la posibilidad de ajustes inmediatos con variaciones de la tasa basal, mayor libertad en cuanto al contenido y horario de las comidas y objetivos metabólicos más adecuados (Ruiz de Adana MS et al, 2007).

Con la evidencia disponible, algunos autores (Blummer I, 2012) incluso llegan a recomendar que factores tales como una mejor calidad de vida, la preferencia del paciente, el aumento de la flexibilidad en las actividades de la vida diaria (incluyendo la mejor gestión de los turnos de trabajo variables), la capacidad mejorada para viajar entre zonas horarias sean incluidos en la lista de indicaciones para el tratamiento con terapia ISCI en personas con diabetes tipo 1.

No obstante, también se han encontrado resultados contrarios al uso de ISCI. Así, por ejemplo, Hart et al. (2003) informan de una peor calidad de vida en aquellos pacientes que usan ISCI frente a aquellos tratados con MDI.

En cuanto a la estabilidad de las ganancias en calidad de vida en este tipo de alternativa terapéutica los estudios longitudinales indican que la mejora de la calidad de vida en los pacientes tratados con ISCI puede persistir tras varios años de tratamiento. No hay muchos estudios que hayan integrado en adultos la valoración de la calidad de vida junto a las variables metabólicas a largo plazo en pacientes con terapia ISCI (Linkeschova R et al. 2002; 100 pacientes) (Gimenez M et al. 2007.153 pacientes) (Scheidegger U et al. 2007; 19 pacientes) (Anarte M; Ruiz de Adana MS et al. 2010; 22 pacientes). Todos ellos comunican mejoras en calidad de vida medidas por distintos instrumentos durante los primeros años, aunque los seguimientos no son superiores a los 2 años. Algunos autores (Anarte, Ruiz de Adana et al., 2010) refieren que los pacientes con DM1 tratados con ISCI durante dos años no sólo pueden mejorar significativamente su calidad de vida sino también su estado emocional (depresión).

En el caso de los **Sistemas integrados de ISCI con monitorización continua de glucosa**, la utilización de un sistema de monitorización continua de glucosa a tiempo real en pacientes con diabetes tipo 1 también se ha asociado con mejoras en la calidad de vida de dichos pacientes (De Block et al., 2008), menos miedo a las hipoglucemias y mayor satisfacción con el tratamiento (Rubin & Peyrot, 2012).

DIABETES TIPO 1 Y CALIDAD DE VIDA A LARGO PLAZO.

El impacto a largo plazo que tiene la diabetes tipo 1, sus complicaciones y las distintas opciones de tratamiento en la CV no está suficientemente estudiado. Aunque numerosos estudios en personas con DM1 han evaluado la CV, la mayoría son pequeños y/o transversales o con seguimientos de poco tiempo. (Jacobson A, 2004, DCCT 1996, El AChhab Y. 2008, Debaty I 2008, Huang ES 2007, Tharavanij T 2008). Estos estudios han sugerido que antes del inicio de las complicaciones crónicas, los pacientes con DM1 experimentan pocos descensos en su CV. Analizando el efecto del tratamiento, incluyendo los distintos tipos de insulina, la frecuencia de inyecciones, o la utilización de ISCI distintos autores no han mostrado efectos consistentes en la CV (Jacobson A 2004 ; DCCT 1996; Huang ES 2007; Khanna A, 2012). De forma similar, variaciones en el nivel HbA1c o en la frecuencia de exposición a hipoglucemias severas hasta hace bien poco no se han asociado de forma consistente con los niveles de CV. Un pequeño número de estudios transversales han indicado que las complicaciones diabetológicas se asocian de forma consistente a menores niveles de CV (Huang ES 2007, Lloyd A 2008, Hariprasad SM 2008, Davidov E 2009, Fenwick EK 2012)

Realmente, no había información consistente en torno al impacto a largo plazo en la CV de las modalidades de tratamiento o del curso de la enfermedad hasta la llegada de la información derivada del estudio DCCT/ EDIC (Jacobson A, 2013). El seguimiento de la historia natural de 1441 personas con diabetes tipo 1 durante una media de 23,5 años ha proporcionado la oportunidad de conocer el impacto en CV de la diabetes tipo 1 a largo plazo, de su tratamiento, de los cambios metabólicos agudos y de sus complicaciones, utilizando el DQOL (DCCT 1988). EL DQOL fue desarrollado por y para este estudio a fin de evaluar los posibles efectos deletéreos del tratamiento intensivo en la calidad de vida de los participantes. EL DQOL fue validado (Jacobson A 1994) y utilizado para valorar los resultados de calidad de vida durante el DCCT (1983-1993) y EDIC (1993-2010). En el momento actual es muy utilizado para medir la percepción del paciente de su calidad de vida habiendo sido traducido a múltiples lenguas y aplicado a una amplia variedad de pacientes. (Speigth J, 2009); se ha sugerido que una diferencia de 5 puntos en el Dqol representa una diferencia clínicamente significativa en la CVRS (Jacobson AM.1994). Durante el estudio DCCT se administró el cuestionario (DQOL) anualmente y durante su prolongación en el estudio EDIC cada dos años. Las puntuaciones totales de la escala DQOL no fueron significativamente diferentes entre ambos grupos (Tratamiento intensivo vs Tratamiento Convencional) en ningún momento del seguimiento. En el transcurso del estudio, una caída de 5 puntos en la puntuación de DQOL respecto a la situación basal en dos visitas sucesivas se asoció a un aumento de la HbA1c, de la tasa de excreción de albúmina, de la presión arterial media, del índice de masa corporal, y de episodios de hipoglucemia severa. Peores puntuaciones de DQOL después 23,5 años de seguimiento se asociaron con el desarrollo de una retinopatía ($P = 0,0196$), nefropatía ($P = 0,0019$), y neuropatía ($P = 0,0001$), así como dolor torácico ($P = 0,0004$), disminución de la visión en ambos ojos ($P = 0,0005$), parestesias dolorosas ($P = 0,0001$), la incontinencia urinaria recurrente ($P = 0,0001$), la disfunción eréctil ($P = 0,0001$), y la historia de los eventos psiquiátricos ($P = 0,0001$). (Jacobson A, 2013)

Este estudio confirma que entre los participantes del DCCT / EDIC el tratamiento intensivo no impacta negativamente en la calidad de vida (DCCT 1996, Jabobson A 2013) y que son el deterioro del control metabólico, las complicaciones diabetológicas y sus síntomas asociados junto a las enfermedades psiquiátricas las que conducen a un descenso significativo de la CV. Estos hallazgos visualizan el efecto saludable que supone promover optimos niveles de HbA1c, evitar la complicaciones diabetológicas y las hipoglucemias severas junto a la detección y tratamiento precoz tanto de la ansiedad como de la depresión en la CV de las personas con DM1.

En RESUMEN, la diabetes puede comprometer el funcionamiento del individuo en todos los aspectos de su vida (físico, psicológico y social) (Polonsky, 2000) y tiene un gran impacto en la persona que la padece (Dickerson et al., 2011) comprometiendo su calidad de vida. Las personas con diabetes presentan peor calidad de vida que las personas sin diabetes (Hahl et al., 2002) y se ve influida por las complicaciones asociadas a la diabetes, un control glucémico malo o inestable y otras comorbilidades. La calidad de vida de las personas con diabetes además se ha asociado a diversos factores sociodemográficos así como a los diferentes tipos de tratamientos intensivos insulínicos que en general presentan resultados positivos en estudios a corto plazo.

Hay evidencias contradictorias aportadas en los diversos estudios sobre los posibles beneficios en calidad de vida aportados por la terapia ISCI en las personas con DM1. La investigación existente es escasa y deficiente metodológicamente por lo que establecer un juicio sobre la calidad de vida y el uso de la terapia ISCI es difícil. La falta de beneficio reportado es probablemente más función de estos problemas metodológicos a la hora de su evaluación más de que esta alternativa no ofrezca realmente algún beneficio en calidad de vida

A largo plazo, el estudio DCCT/ EDIC nos ha mostrado que el tratamiento intensivo no impacta por sí mismo en la calidad de vida siendo el deterioro del control metabólico, las complicaciones de la diabetes y sus síntomas asociados, y el desarrollo de enfermedades psiquiátricas los que originan fundamentalmente una disminución de la CV.

4. DM1 y ESTRÉS OXIDATIVO.

- » CONCEPTO DE ESTRÉS OXIDATIVO.
- » ESTRÉS OXIDATIVO Y DIABETES MELLITUS 1.
- » MEDICIÓN DEL ESTRÉS OXIDATIVO Y DE LA CAPACIDAD ANTIOXIDANTE.
- » POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS.
- » STRESS OXIDATIVO Y TERAPIA ISCI.

CONCEPTO DE ESTRÉS OXIDATIVO.

El estrés oxidativo se define por Helmut Sies en 1985 (*Sies H, 1985*) como un desequilibrio entre pro-oxidantes y antioxidantes a favor de los primeros que puede conducir a un daño potencial (*Sies H., 1991*). Los oxidantes están formados por productos del metabolismo aeróbico celular, generados principalmente por la fuga de electrones desde la cadena de electrones mitocondrial durante la fosforilación oxidativa. Además, otras enzimas o sistemas enzimáticos situados en o asociados a las membranas celulares o a organelas, en células fagocitarias y no fagocitarias, pueden contribuir a la producción de oxidantes (*Querer JP. Et al 1993*). En condiciones fisiopatológicas, las tasas de producción de las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ERONS) pueden tener un incremento por diferentes mecanismos (Figura 13). Los antioxidantes son moléculas naturales o sintéticas que previenen la formación excesiva de ERONS o inhiben sus reacciones con las estructuras y/o moléculas biológicas. Las defensas antioxidantes implican una variedad de estrategias, tanto enzimáticas, tales como la superóxido dismutasa (SOD), catalasa, tioredoxina reductasa, y glutatión peroxidasa (GPx), como no enzimáticos, con la participación de tocoferoles, carotenos, ascorbato, glutatión (GSH), ubiquinoles, y flavonoids (*Halliwel B et al.1999*). Además, cada vez se le presta más atención a los micronutrientes tales como el selenio y el zinc, que son importantes como constituyentes integrales de enzimas de protección incorporados a aminoácidos específicos (por ejemplo selenocisteína, selenometionina) o componentes estructurales (por ejemplo, Zn-metalotioneína (*Klotz LO et al, 2003*)).

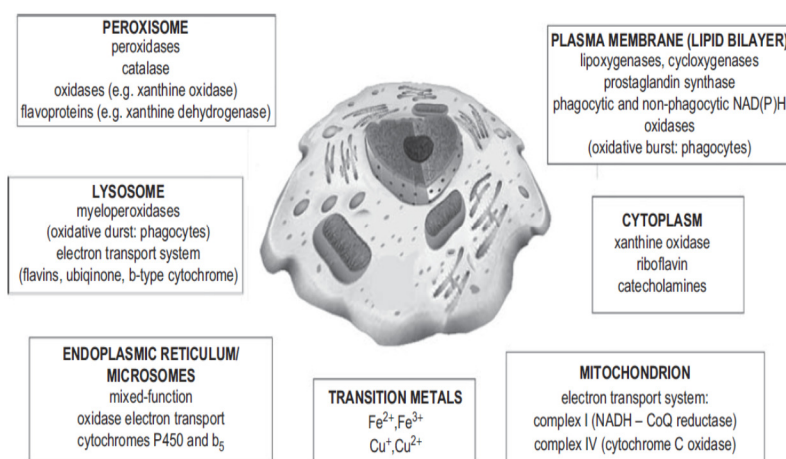


Figura 13. DIFERENTES FUENTES RESPONSABLES DE LA GENERACIÓN EROS EN LAS CÉLULAS. (Tomado de Giustarini et al.2009).EROS son productos del metabolismo celular normal. Los **peroxisomas** contienen muchos de los enzimas celulares que generan H₂O₂. Por otra parte, la Xantina oxidasa (y también la Xantina deshidrogenasa) producen O₂^{-•}. Los **lisosomas** producen muchos tipos diferentes de EROS para provocar lisis dependiente de oxígeno. De hecho O₂^{-•} es generado por el sistema de transporte de electrones y el ácido hipocloroso (HOCl) por la enzima mieloperoxidasa. HOCl también puede reaccionar con O₂^{-•} para dar el radical hidroxilo (OH[•]). Además, el óxido nítrico (NO) y peroxinitrito (ONOO⁻) se producen durante el estallido respiratorio. **Fracciones subcelulares** que contienen retículo endoplásmico se sabe que producen O₂^{-•} y H₂O₂, que en gran medida surgen del sistema citocromo P450. En los **lípidos de membrana**, la peroxidación grasa genera radicales peróxido y luego hidroperóxido de lípidos; OH[•] también se puede formar. La cadena de transporte de electrones **mitocondrial** es la principal fuente de superóxido en la célula de mamífero. Durante la transducción de energía, un pequeño número de electrones se "fuga" del oxígeno formando superóxido. Autooxidación de pequeñas moléculas como la dopamina, epinefrina, flavinas, e hidroquinonas pueden ser una fuente importante de la producción EROS intracelular. En la mayoría de los casos, el producto directo de tales reacciones de Autooxidación es O₂^{-•}. Los **metales de transición** catalizan también la producción de radicales libres.

La definición de Sies et al. (Sies et al. 1985), implica la ocurrencia simultánea de dos condiciones: 1) El aumento de la carga oxidativa (y probablemente disminución de los niveles de anti-oxidantes); y 2) aparición de indicadores de daño oxidativo en las biomoléculas, en particular de ADN, proteínas, y lípidos. De hecho, un exceso incontrolado de EROS puede dañar macromoléculas celulares, y por tanto las vías de transducción de la señal, y, en definitiva, el funcionamiento celular normal. Siguiendo la definición de Sies et al, la patogénesis y/o progresión de la mayoría de enfermedades humanas, incluyendo enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas y cáncer, así como el propio proceso de envejecimiento, se ha relacionado, directa o indirectamente, a una condición asociada al aumento del daño oxidativo (Dalle-Donne I et al 2006), (Halliwell B. 2006), (Halliwell B.2007).

ESTRÉS OXIDATIVO Y DM1.

La diabetes tipo 1 implica un aumento del estrés oxidativo (Banes JW et al 1991), (Wolff SP, 1987). Un exceso relativo de producción de radicales libres y por tanto de estrés oxidativo (EO) ha sido implicado tanto en el desarrollo como en la progresión de las complicaciones de la diabetes. (Banes JW 1999, Baynes JW et al 1991, Wolff SP, 1987); de hecho, hoy día se considera un actor clave en su patogénesis (Giacco F, et al, 2010). Tanto durante la hiperglucemia (Giacco F et al, 2010), como en la hipoglucemia (Singh P 2004), el estrés oxidativo se produce principalmente a nivel mitocondrial (Singh P 2004) con un incremento en la producción de superoxido y se perfila como el factor común que vincula la hiperglucemia e hipoglucemia con las complicaciones vasculares de la diabetes.

Una supuesta explicación de cómo la diabetes puede inducir este aumento de EO se intuyó a mediados de los 80 y se llegó a afirmar que la hiperglucemia puede generar especies reactivas de oxígeno (Wolff SP et al, 1987; Wolff SP et al, 1987b). Con posterioridad Brownlee M et al presentaron su teoría unificadora sobre el papel central de la producción mitocondrial de superóxido en respuesta a la hiperglucemia en la patogénesis de las complicaciones diabetológicas (Brownlee M et al, 2001).

De manera resumida, la teoría propone que el aumento de la glucosa intracelular conduce a una abundancia de donantes de electrones generados durante el ciclo de Krebs, que ocasiona un aumento del potencial de la membrana mitocondrial interna, un estado que se asocia a disfunción mitocondrial y al aumento de la producción de EROS. Esta producción de superóxidos sobrepasa la capacidad de Mn-SOD para pasar de superóxido a $H_2O + O_2$. Estas especies reactivas de oxígeno (y también de nitrógeno) producen roturas de ADN de cadena simple para inducir una rápida activación de poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP), que a su vez reduce la actividad de la gliceraldehído-3-fosfatodeshidrogenasa (GAPDH) para aumentar todos los intermediarios glicolíticos que están por encima del GAPDH. Aumentando las cantidades de gliceraldehído-3 fosfato se activan directamente dos vías: vía AGE (Advanced Glycation end products) y las vías de PKC (proteína kinasa C) porque el metilglioxal, que es un importante precursor de AGE intracelular, y el diacilglicerol, que activa la PKC, se forman a partir de gliceraldehído-3 fosfato.

Otro metabolito, fructosa-6P, y también la glucosa entran en las vías de la hexosamina y de los polioles, respectivamente. Un aumento en la vía hexosamina conduce a una mayor producción de "UDP (difosfato de uridina) N-acetilglucosamina", que a menudo se traduce en cambios patológicos en la expresión génica, tales como aumento de la expresión del "transformador $\beta 1$ de factores de crecimiento" e "Inhibidor del activador del plasminógeno 1". Los aumentos en la vía poliol conducen a un consumo de NADPH, un cofactor que se requiere para la regeneración de glutatión reducido. La activación de PKC tiene una serie de efectos sobre la expresión génica tales como disminución de la expresión de eNOS y un aumento de expresiones de endotelina, factor de crecimiento del endotelio vascular, inhibidor del activador del plasminógeno 1, factor de crecimiento transformante- β , NAD (P) H oxidasas, y factor nuclear kappa B (NF- κ B), que a su vez activan muchos genes proinflamatorios en el sistema vascular. La

activación de la vía AGE puede dañar las células por tres mecanismos: primero, estos compuestos modifican las proteínas intracelulares, especialmente los que participan en la regulación de la transcripción de genes; segundo, estos compuestos se pueden difundir al espacio extracelular y modifican las proteínas extracelulares tales como laminina y fibronectina para perturbar la señalización en la matriz de las células; y finalmente, estos compuestos modifican proteínas de la sangre como la albúmina, haciendo que se unan a los receptores de AGE en los macrófagos/células mesangiales y aumente la producción de factores de crecimiento y citoquinas proinflamatorias (*Brownlee M, 2005*).

La normalización de los niveles de ERONS mitocondrial con un desacoplador de la fosforilación oxidativa o la sobreexpresión de cualquier proteína-1 de desacoplamiento o de MnSOD bloquea las 4 vías que originan el daño asociado a la hiperglucemia. (*T. Nishikawa, 2000*). Estos hallazgos soportan la posibilidad del papel desencadenante central de la producción de superóxido mitocondrial en el daño tisular producido por la hiperglucemia.

En humanos, los perfiles de expresión de genes de fibroblastos de la piel de dos grupos de pacientes con diabetes 1 de 20 años de evolución con un muy rápido frente a lento desarrollo de lesiones de nefropatía diabética, mostró que el grupo de más rápido desarrollo tuvo un aumento de la expresión de genes implicados en la fosforilación oxidativa, en los complejos II de transporte de electrones y en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos en comparación con la del grupo de progreso más lento. Esta asociación es consistente con un papel central para la producción de ROS mitocondrial en la patogénesis de complicaciones diabéticas (*Huang C et al 2006*).

Existen otras fuentes no mitocondriales de ERONS que incluyen: NAD (P) H oxidasa, la xantina oxidasa, eNOS desacoplado, lipoxigenasa, la ciclooxigenasa, enzimas del citocromo P450, y otras hemoproteínas (*Yung, L. M et al 2006*)

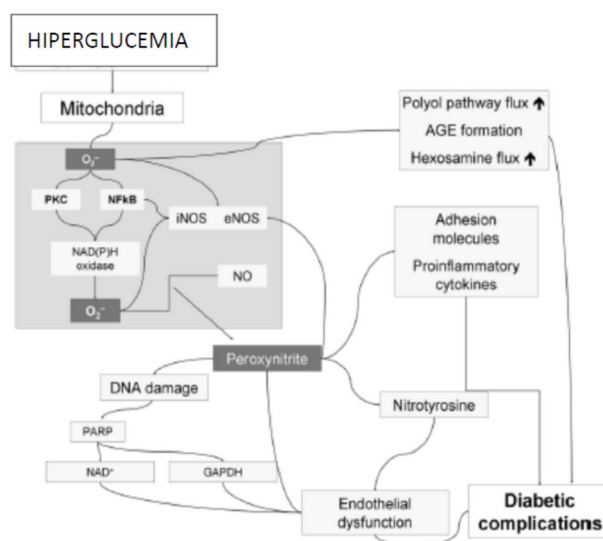


Figura 14. PATOGÉNESIS DE COMPLICACIONES DE LA DIABETES. La sobreproducción inducida por hiperglucemia de superóxido por la cadena mitocondrial del transporte de electrones es elemento clave. Por la activación de diferentes vías, la formación del potente oxidante peroxinitrito se ve favorecida, que a su vez daña el ADN. A través de varios pasos intermedios, se producen disfunciones endoteliales, que contribuyen a la génesis de las complicaciones diabéticas (Ceriello A. Diabetes 2005,54: 1-7.)

En resumen, varios estudios han demostrado que la diabetes mellitus (tipos I y II) se acompaña de una mayor formación de los radicales libres y una disminución de la capacidad antioxidante, que conduce a daño oxidativo de los componentes celulares (N. Bashan N et al 2009). En diabetes, existen múltiples fuentes de ERONS tanto de origen mitocondrial como extra mitocondrial. Las EROS inducidas por la hiperglucemia aceleran los cuatro mecanismos moleculares fundamentales involucrados en el daño oxidativo en los tejidos (Figura 14) Estas cuatro vías son la activación de la proteína quinasa C (PKC), el aumento de la vía de flujo de hexosamina, el aumento de los productos finales de glicación avanzada (AGE), y el aumento del flujo de la vía de poliol (Rolo A et al, 2006). A través de estas vías, el aumento intracelular de ROS origina angiogénesis defectuosa en respuesta a la isquemia, se activan vías proinflamatorias y se originan también cambios epigenéticos de larga duración los cuales originan una expresión persistente de genes proinflamatorios incluso después de que la glucemia se haya normalizado (memoria metabólica) (Giacco F et al 2010).

Recientemente se ha incorporado el concepto de que la hipoglucemia ejerce su efecto a través de rutas similares y por tanto, tanto la hipo como la hiperglucemia pueden ser considerados factores de riesgo pro -ateroscleróticos equivalentes y parecen trabajar a través vías idénticas, fundamentalmente generando estrés oxidativo (Wright RJ, et al, 2008) (Ceriello et al,2013) (CerielloA.2010)

Por tanto, los principales mecanismos moleculares que han sido implicados en el daño microvascular-macrovascular mediado por glucosa parecen reflejar un solo proceso inducido por la hiperglucemia/ hipoglucemia como es la sobreproducción de superóxidos fundamentalmente por la cadena de transporte de electrones mitocondrial. Esta inducción de estrés oxidativo es crítica, tanto en términos de su efecto sobre la función celular per sé cómo en términos de generación de más moléculas reactivas partir de glucosa (Tomlinson DR, 2008)

Mientras que en diabetes tipo 2, un aumento del estrés oxidativo se ha demostrado de forma consistente (Golbidi S et al 2012) utilizando diferentes marcadores (VanderJagt DJ, 2001), en pacientes con diabetes tipo 1 se ha descrito tanto un incremento de estrés oxidativo (Marra G et al, 2002) (Laaksonen DE et al 1998) (Dominguez C et al 1998) (Francescato M, 2014) como similares niveles del mismo (El Boghdady NA et al 2012 ; VanderJagt DJ et al 2001; Vessby J et al 2002) comparados con controles sanos. En niños con DM1 se ha descrito un aumento del estrés oxidativo y reducción en la capacidad antioxidante en comparación con niños sanos y sus padres (Varvarovská J et al 2003) (Varvarovská J et al 2004) y éstos resultados se han descrito también similares en adolescentes con DM1 (Domínguez C et al 1998). Además, se ha descrito una reducción en las células progenitoras endoteliales en niños con DM1 en comparación con los no diabéticos ,posiblemente relacionada con el aumento estrés oxidativo (Loomans CJ et al,2005)

En un estudio longitudinal de 3 de años de duración en pacientes con un reciente diagnóstico de diabetes tipo 1, los marcadores sistémicos de estrés oxidativo fueron en aumento (Hoeldtke RD, 2003); (Hoeldtke RD et al 2006); (Hoeldtke RD,2009) ; (Hoeldtke RD, 2011) y se asociaron con la dosis de insulina [Hoeldtke RD, 2003] y la disfunción sudomotora (Hoeldtke RD et al 2006, Hoeldtke RD, 2011)

Los resultados de otro estudio prospectivo de 6 años de seguimiento en 72 pacientes, 26 pacientes con diabetes mellitus tipo 1(DM1) y 46 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) de larga evolución, Ziegler D et al (Ziegler D et al 2015) relacionan el aumento de aniones superóxido a nivel basal en plasma con el deterioro en la velocidad de conducción sensorial nerviosa y la progresión de la neuropatía autónoma cardiaca así como con la mortalidad a los 6 años. Los 17 pacientes de este estudio (2 DM1 y 15 diabetes DM2) que fallecieron eran significativamente mayores, mostraron una mayor HbA1c y albuminuria a nivel basal y fueron más frecuentemente hipertensos (todos $p < 0.05$). De todos los marcadores de oxidación evaluados a nivel basal (anión superóxido, peroxinitrito, HOCL, 8 isoPGF2alfa, Ratio Vit E/lípidos y Vit C), sólo el anión superóxido fue significativamente mayor en estos pacientes.

Estos hallazgos están en sintonía con la hipótesis de Brownlee (Brownlee M et al 2001) que sugiere que cada una de los 4 mecanismos patogénicos implicados en las complicaciones diabetológicas, reflejan un único proceso de producción de superóxido por la cadena de electrones mitocondrial inducido por la hiperglucemia. Cabría, pues, la posibilidad de utilizar los niveles de superóxido como marcador predictor de la progresión de la neuropatía sensitiva periférica y autonómica así como de la mortalidad. Los mismos autores han aportado la posibilidad de utilizar antioxidantes como el alfa lipoico y han comunicado que utilizado

durante 4 años puede mejorar el deterioro neurológico en pacientes con poli neuropatía diabética (Ziegler D et al, 2011). Sin embargo, otro ensayo clínico utilizando triple terapia antioxidante durante 2 años no mostró efecto en la neuropatía autonómica (Pop-Busui R et al, 2013).

Recientemente, se ha asociado la variabilidad glucémica con el incremento en la producción de radicales libres y el estrés oxidativo, (Ceriello A et al, 2010) (Ceriello A et al, 2010b) y como este (Giacco et al. 2010) puede desempeñar un papel fundamental en el desarrollo de las complicaciones microvasculares y macrovasculares relacionadas con la diabetes. Esto es, la variabilidad glucémica podría tener un efecto deletéreo también en el desarrollo de complicaciones (Monnier L et al, 2008).

En pacientes con DM2, Monnier et al. (Monnier et al. 2006) mostraron una relación estrecha entre la variabilidad glucémica y el estrés oxidativo medido a través de la excreción urinaria de 8-iso-PGF2 α en 21 personas con DM2.

Sin embargo, existen dificultades para replicar estos resultados en DM1. Así, M. Wentholt et al (Wentholt M et al, 2008) no han podido demostrar dicha asociación en un grupo de pacientes adultos con DM1, ni tampoco se ha podido demostrar en otro grupo de pacientes con DM2 tratados con antidiabéticos orales (ADO) (Siegelar S et al 2011). Una posible explicación para estos resultados discordantes es que la metodología utilizada para medir la excreción urinaria de 8-iso-PGF2 α difiere entre los 2 grupos; Wentholt M et al 2008 y Siegelar SE et al 2011 utilizaron la espectrometría en tándem masa, que es menos susceptible de presentar interferencias que la técnica de Inmunoanálisis enzimático (IAE) que utilizó Monnier (Monnier et al, 2006).

Colomo et al (Colomo N et al, 2013) en un grupo de niños y adolescentes con diabetes1 asistentes a una colonia, tampoco encontraron correlaciones entre los marcadores de variabilidad glucémica derivados de las medidas de glucemia capilar y el estrés oxidativo medido por la tasa de excreción urinaria de 8-iso-PGF2 α mediante IAE (Inmunoanálisis enzimático).

Por otro lado, parece existir asimismo un posible efecto directo de la insulina sobre el estrés oxidativo. Los mecanismos exactos de los efectos vasculares y la capacidad antioxidante de la insulina necesitan aún ser aclarados, siendo difícil discriminar los efectos directos de los indirectos de la misma (Monnier L et al, 2009). En un estudio reciente Monnier, 2010. (L. Monnier, et al. 2010), evaluaron marcadores de estrés oxidativo en sujetos con DM1 y DM2 tratados con diferentes regímenes hipoglucemiantes (ADO solamente, ADO e insulina y solo insulina), encontrando que los pacientes que reciben tratamiento con insulina, sola o en combinación con ADO, presentan una excreción urinaria de 8-iso-PGF2 α más reducida que los pacientes tratados solo con ADO.

MEMORIA METABÓLICA.

La progresión del daño tisular tras la corrección de la hiperglucemia (memoria metabólica) se ha descrito tanto en DM1 (DCCT/EDIC, 2002) como en diabetes 2 (Colman RR et al 2008) y puede ser explicada en parte por los cambios epigenéticos persistentes causados por la hiperproducción de superóxidos en DM1 y 2 originados por la hiperglucemia (El-Osta A et al 2008). Algunos estudios han señalado los efectos epigenéticos que a largo plazo pueden tener los picos hiperglucémicos a través del aumento de un aumento de ROS mitocondrial (El-Osta A et al 2008) en el promotor proximal del NF-Kappa B en células endoteliales ; estos cambios epigenéticos suponen un aumento en la expresión de genes proinflamatorios (El-Osta A et al 2008) y sugieren que estas hiperglucemias transitorias pueden ser un factor de riesgo independiente de la HbA1c en las complicaciones de la diabetes. Consistentes con estas observaciones, algunos autores han mostrado incluso cambios epigenéticos en linfocitos de paciente con DM1 (Miao F et al 2008).

MEDICIÓN DEL ESTRÉS OXIDATIVO Y DE LA CAPACIDAD ANTIOXIDANTE.

Los resultados dispares en algunos estudios de estrés oxidativo y Diabetes pueden justificarse por los distintos marcadores evaluados e incluso por las distintas formas de medirlo. Al investigar el estrés oxidativo ¿cuáles son los biomarcadores más apropiados? ¿Cuál es la mejor metodología para medirlos? Aunque algunas especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno (ERONS) pueden detectarse directamente, en la actualidad, los métodos disponibles no son aplicables a los estudios clínicos debido a la inestabilidad de estas moléculas. Generalmente, los ERONS auténticos, como el superóxido, NO o el peroxinitrito, son demasiado reactivos y / o tienen una vida media muy corta, incluso mucho más corta que 1 segundo. Por lo tanto, tales moléculas no pueden ser aisladas o medirse directamente en células, tejidos y fluidos corporales. Por otra parte, los productos moleculares formados a partir de la reacción de ERONS con diversas biomoléculas son generalmente más estables en sí que los ERONS. Por lo tanto, en la mayoría de los casos, estos ERONS se han rastreado por la medición de sus productos de oxidación finales (por ejemplo, malondialdehído –MDA-, 3-nitrotirosina, carbonilos proteicos o antioxidantes (por ejemplo, tioles, enzimas anti-oxidantes) (Figura 15). Se asume generalmente que un aumento en la carga de ERONS se refleja en una disminución de los niveles de anti-oxidantes y viceversa. (Dalle-Donn I et al, 2006). El marcador ideal de oxidación no existe. Ante esta dificultad algunos autores se decantan por elegir marcadores que pueden ser medidos de forma simple y económica mediante espectrofotometría.

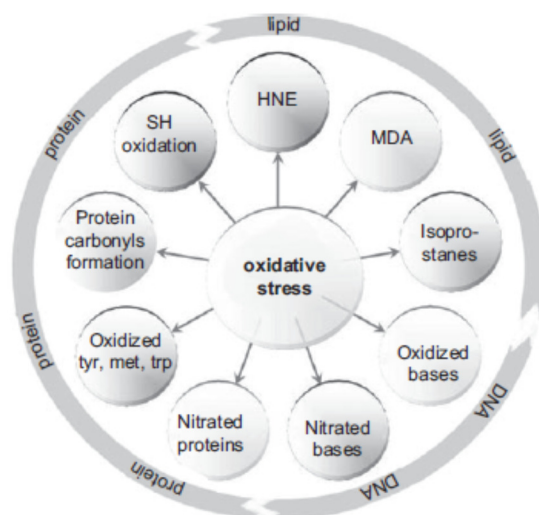


Figura 15. Biomarcadores de estrés oxidativo. Principales biomarcadores utilizados comúnmente en el estudio del papel del estrés oxidativo en enfermedades Tomado de Daniella Giustarini, 2009 Critical Reviews in Clinical Laboratory Science, 2009; 46(5-6): 241–281 REVIEW.

Desafortunadamente las metodologías comúnmente utilizadas para valorar el estrés oxidativo carecen de sensibilidad y especificidad y además se dejan influenciar por factores externos; todo ello ha impedido que tengamos resultados definitivos en humanos y aunque muchas moléculas diferentes han reclamado su espacio como biomarcadores de estrés oxidativo, todavía no está claro cuáles de ellas son fiables en la predicción de enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo.

En un reciente estudio Costacou T et al, 2013 (Costacou T et al, 2013) han valorado la respuesta al estrés oxidativo y evaluado si algunos marcadores de respuesta antioxidante modifican la asociación entre estrés oxidativo y enfermedad arterial coronaria en personas con DM1. Estos autores sugieren la necesidad de evaluar en los estudios clínicos tanto los marcadores de estrés oxidativo como los de respuesta antioxidante describiendo como una mayor capacidad de respuesta antioxidante (en el estudio cuantificada por alfa tocoferol / colesterol) frente al estrés oxidativo (cociente Isoprostanos P / creatinina en orina) medido de forma integrada mediante el índice alfa tocoferol / isoprostanos en orina, se asocia con menor incidencia de enfermedad arterial coronaria en una cohorte de 658 pacientes seguidos durante más 20 años procedentes del EDC (The Pittsburgh Epidemiology of diabetes Complications).

Giustarini D et al (Giustarini D et al, 2009) en su revisión sobre la utilización de distintos marcadores de estrés oxidativo en las publicaciones científicas, encuentran que se utilizan hasta 71 marcadores. En los estudios revisados los autores encuentran que la mayoría utilizan de 2 a 3 e incluso 4 o más e estos marcadores y reflexionan sobre la realidad de que han sido propuestas (y medidas) demasiadas moléculas como marcadores de estrés antes de ser adecuadamente validados. En general los marcadores de que disponemos pueden ser:

a) De estrés oxidativo: F2-iso prostanos (EIA Kits), Glutation, 3 nitrotirosina, Malondialdehído (TBARS), 8-hidroxi-2-deoxi-guanosina (8- HdG), Nitrito, AGE, FORT, LDL oxidadas.

b) De capacidad antioxidante: ácido úrico, vitaminas antioxidantes, GPx, y SOD (estas 2 últimas son enzimas intracelulares por lo que los resultados de su medición a nivel plasmático son desconcertantes), Catalasa, FORD y CAT (capacidad antioxidante total).

Entre los más utilizados se encuentran para evaluar estrés oxidativo la F2-isoprostanos y para la capacidad antioxidante el CAT. A ambos nos referiremos brevemente.

ISOPROSTANOS

La posibilidad reciente de poder medir isoprostanos, derivados de la peroxidación no enzimática del ácido araquidónico inducida por los radicales libres podría ayudarnos a cuantificar mejor el nivel de estrés oxidativo, siendo considerados en el momento actual para algunos autores el gold estándar para la cuantificación del mismo (Cracowski JL et al 2002).

El ataque no enzimático de las especies reactivas del oxígeno al ácido araquidónico produce niveles equimolares de F-isoprostanos. F2-isoprostano es la primera clase de isoprostano descubierto, y es detectable en su forma esterificada en todos los tejidos biológicos y en su forma libre en todos los fluidos biológicos normales, incluyendo plasma y orina (*Roberts LJ et al 2000*) (*Morrow JD et al, 1990*). Es importante destacar que su concentración en orina es estable y no se ve afectado por la auto-oxidación de ácido araquidónico o por fluctuaciones diarias. Todo ello ha contribuido a su establecimiento como el mejor biomarcador de estrés oxidativo. En DM1 las concentraciones de isoprostanos son más elevadas que en controles, incluso desde el diagnóstico (*Flores L et al 2004*)

A nivel clínico, el "Framingham Heart Study" ha aportado que las concentraciones de isoprostanos urinarios se asociaron significativamente con el tabaquismo, diabetes, y el IMC, lo que sugiere el papel del estrés oxidativo sistémico en la enfermedad cardiovascular. (*Keaney JF et al 2003*)

Así mismo, varios estudios de casos y controles en humanos han sugerido la presencia de concentraciones elevadas de isoprostanos ya sea en plasma o en la orina en personas con enfermedades cardiovasculares (*Schwedhelm E et al, 2004*; *Polidori et al MC, 2007*; *ShisheborMH, 2006*; *Basarici I et al, 2007*; *Roest M et al, 2008* ;)

CAPACIDAD ANTIOXIDANTE TOTAL (CAT)

La determinación de CAT según algunos autores puede dar más información que la que se obtiene de la medida de las concentraciones de los antioxidantes de forma individualizada (Ej.- alfa-tocoferol, A ascórbico) (*Stephens J et L 2009*).

La medición de la capacidad antioxidante total tiene varias ventajas en comparación con otras medidas de estrés oxidativo en el plasma. Los métodos empleados para medir las concentraciones en suero o plasma de antioxidantes individuales, o ROS específicos, consumen

mucho tiempo, son laboriosos, costosos y requieren técnicas complicadas, por ejemplo, tándem-masa etc. Por otra parte, la medida de moléculas antioxidantes individuales por separado no parece práctico pues gran parte de los efectos antioxidantes son aditivos. La evaluación de la capacidad antioxidante del plasma se utiliza ampliamente en clínica y se ha demostrado que se correlaciona bien con otros índices de estrés (Stephens JW et al, 2006) (Miller NJ et al 1993) (Rice-Evans C et al 1994) (McLemore JL et al 1998). Talmud PJ et al, 2006 han observado una fuerte correlación inversa ($r = -0,65$; $p = 0,003$) entre la capacidad antioxidante total en plasma y niveles de F2-isoprostano. También se ha observado una significativa asociación entre la capacidad antioxidante total basal con el riesgo cardiovascular tanto de forma transversal como prospectiva, independientemente de los factores de riesgo tradicionales (Stephens JW et al 2006)

CAT se utiliza en gran medida para evaluar el estado general antioxidante total del plasma. Se han propuesto varios métodos para ello y hay disponibles muchos kits comerciales. Algunos de estos métodos están esencialmente basados en la propiedad de moléculas iniciadoras, tales como 2,29-diazobis (2-amidinopropano) clorhidrato de (ABAP) o metamioglobina-H₂O₂, para formar especies de radicales que reaccionan con sondas moleculares, la oxidación de los cuales puede ser seguida espectrofotométricamente o fluorimétricamente (por ejemplo, 2,29-azino-bis- /Ácido 3 etilbenzotiazolina-6-sulfónico/, ABTS). Este tipo de ensayos se ha utilizado con éxito y han demostrado que se correlacionan con otros marcadores específicos de estrés oxidativo (Erel O. et al 2004)

Por lo general, el tiempo de retardo o la desaceleración inducida mediante la adición de plasma se mide como un índice de la CAT.

Varios inconvenientes pueden afectar tales mediciones. En primer lugar, hay algunas evidencias de que existe débil o ninguna correlación cuando la CAT de la misma muestra es analizada por diferentes métodos. Además, las muestras de plasma y suero, se ha demostrado que poseen diferentes CAT, siendo el valor más alto en el suero que en el plasma. También el almacenamiento de la muestra parece influir en los valores medidos. Se ha demostrado que, después de tres días de almacenamiento, la CAT disminuye hasta un 50% con respecto a los valores iniciales (Lotito SB et al, 2004)

Por último, y más importante, no se debe obviar la contribución al CAT de diversos antioxidantes presentes en el plasma en el siguiente orden: ácido úrico>ácido ascórbico> proteínas>bilirrubina> alfa-tocoferol, siendo el ácido úrico el que contribuye en un 60% a CAT (Lotito SB et al, 2004).

Por lo tanto, es evidente que varias situaciones clínicas, metabólicas, o condiciones fisiológicas, no necesariamente relacionadas con el estrés oxidativo, podrían resultar en diferentes valores plasmáticos de CAT (Sies H et al 2007). Condiciones patológicas, tales como la enfermedad renal en etapa terminal, que se caracterizan por hiperuricemia, también conducen a unos mayores valores de CAT. Así, el efecto de que el chocolate aumenta los niveles de antioxidantes plasmáticos, aportando beneficios para la salud, (Serafini M, 2003) (Flammer AJ,

2007) deberían reconsiderarse si tenemos en cuenta que el incremento medido en CAT es probablemente debido al aumento de ácido úrico en plasma asociado a su ingesta (Halliwell B. et al. 2003).

Finalmente, también se debe considerar que la disminución de la capacidad anti-oxidante de plasma no es necesariamente una condición peligrosa: el plasma, y todos los fluidos extracelulares, son ambientes más oxidables, es decir, más fácilmente accesibles al estrés oxidativo, que los espacios intracelulares habiéndose descrito desequilibrios entre las concentraciones de anti-oxidantes intracelulares y extracelulares; aunque las ventajas de mantener un ambiente más pro-oxidante extracelularmente parece obvia.

POSIBILIDADES TERAPEÚTICAS.

Debido a que los actuales métodos de tratar la diabetes no previenen totalmente las complicaciones, parecen necesarias nuevas estrategias terapéuticas. Entre estas nuevas estrategias se encuentran los activadores de transketolasa. (Benfotiamina) (Du X 2008,), PARP inhibidores -Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors - (Szabó C et al, 2006); SOD/CATALASA miméticos (Salvemini D, 1999); datos derivados en su mayoría de estudios en diabetes de animales, sugieren que la corrección de la superproducción de superóxido puede ser una potente aproximación para prevenir las complicaciones diabetológicas.

ANTIOXIDANTES.

Los antioxidantes, especialmente los de origen dietético, se han considerado durante mucho tiempo beneficiosos frente a las enfermedades que son presumiblemente agravadas por el estrés oxidativo, tales como las enfermedades cardiovasculares, algunos tipos de cáncer, y trastornos neurodegenerativos. Los estudios epidemiológicos han demostrado que una dieta basada en frutas y verduras, y por tanto rica en antioxidantes, se asocia con una menor incidencia de estas enfermedades (Keys Aet al, 1995) (Díaz MN et al 1997) (Joshi pura KJ et al 2001) (Dai Qet al 2006) (Bazzano LA et al 2008). Esta información se ve reforzada por los resultados de muchos estudios, tanto en animales como en seres humanos, que informan sobre la eficacia de los antioxidantes en la prevención de enfermedades y/o su exacerbación. (Margaill I et al 2005). Por ejemplo, en niños con DM1 el uso combinado de ácido ascórbico y la vitamina E puede aumentar los niveles de la superóxido dismutasa. (Domínguez C et al 1998).

Sin embargo, los resultados de amplios ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados para corroborar estas hipótesis son poco concluyentes. Mientras que una dieta adecuada con un alto contenido en antioxidantes es capaz de ofrecer protección, los estudios sobre la suplementación con antioxidantes aportan resultados contradictorios y en su mayoría negativos documentados por diversos metaanálisis, (Vivekananthan DP et al 2003) (Miller ER et al 2005) (Bleys J et al, 2006) (Bjelakovic G et al 2007) (Chong EWet al 2007) y ensayos clínicos. Más de 20 años han pasado desde los resultados del ensayo ATBC (The Alpha-

Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study Group. 1994), el primer gran ensayo clínico, aleatorizado que demostró que la suplementación con los antioxidantes, vitamina E y beta-caroteno no tiene efecto en la prevención del cáncer ni de las enfermedades cardiovasculares.

Otros muchos estudios (Hennekens CH et al 1996) (Omenn GS et al, 1996) (GISSI-Prevenzione trial. 1999) (Yusuf S et al 2000) (Lee IM et al, 2005) han demostrado que los suplementos de vitaminas antioxidantes (vitaminas E, C, A, β -caroteno, o una combinación de ellos) no reducen significativamente los eventos cardiovasculares en general o la incidencia de cáncer. El principal hallazgo del Estudio HOPE / HOPE-TOO, (The HOPE and HOPE-TOO Trial, 2005) incluyendo el ensayo inicial y su extensión, es la confirmación de la falta de beneficios de la administración de vitamina E en la disminución de la incidencia del cáncer o eventos cardiovasculares mayores después de un prolongado período de tratamiento y observación. Por otra parte, los resultados de este estudio dispararon la preocupación acerca de un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca relacionada con la vitamina E. Es de destacar que el estudio HOPE-TOO vuelve a enfatizar la importancia de llevar a cabo grandes ensayos clínicos controlados para comprobar las hipótesis más relevantes que son originadas por los hallazgos biológicos o clínicos básicos o las observaciones epidemiológicas.

GLP-1 (GLUCAGON LIKE PEPTIDO -1)

Recientemente, diversos estudios (Peters A, 2010); (Oeseburg H et al, 2010); (Ceriello A et al, 2011) han mostrado que los GLP1 y sus análogos utilizados en clínica pueden tener actividad antioxidante. Si es así, parece razonable pensar que estos análogos, mediante la reducción del estrés oxidativo, puedan mejorar tanto la inflamación como la disfunción endotelial, generados tanto por la hipo como por la hipoglucemia.

En Diabetes 1, Ceriello et al (Ceriello A et al, 2013) encuentran un impacto de GLP1 en la reducción del estrés oxidativo originado tanto por la hipo como por la hiperglucemia y sugieren que el uso de análogos de GLP1 en DM1 además de mejorar el control metabólico y reducir las necesidades de insulina, podría reducir el estrés oxidativo generado durante las oscilaciones hipo e hiperglucémicas. De forma llamativa, en DM1 Ceriello A et al (Ceriello A et al, 2013) no encuentran correlaciones entre los distintos parámetros de estrés oxidativo, inflamación y disfunción endotelial durante los experimentos. Según los autores se debe a la actividad antioxidante débil de la insulina argumentando que cuando ésta se introduce en un experimento, cualquier correlación entre estrés oxidativo y otros parámetros se pierde. (Monnier et al. 2010).

EJERCICIO.

También se ha estudiado la posibilidad de mejorar estrés oxidativo mediante el ejercicio (Goldibi S et al. 2012)). Francescato et al. (Francescato et al, 2014) muestran que aunque los pacientes con DM1 tienen mayores niveles de estrés oxidativo que los controles sanos (medido por FORT, que mide la peroxidación lipídica), caminar 3 horas no empeora los niveles

de estrés oxidativo tanto en DM1 como en controles sanos y que en ambos incrementa la capacidad antioxidante (medida por FORD, que mide capacidad antioxidante).

INSULINA.

La insulina tiene además de sus efectos metabólicos, varios efectos pleiotrópicos tales como propiedades antiinflamatorias, antitrombóticas y antioxidantes. La insulina per se ejerce un efecto inhibitor sobre la activación de estrés oxidativo y parece capaz de contrarrestar los efectos pro-oxidantes originados por el ambiente hiperglucemiante y la variabilidad glucémica. (Monnier L et al 2013)

La mayoría de los estudios clínicos se han centrado en los efectos indirectos de la insulina en HbA1c y en los niveles de glucemia pre y postprandial. Sin embargo algunos autores han señalado el posible efecto directo de la insulina en el estrés oxidativo así como a nivel vascular. Hay algunas evidencias clínicas y experimentales que pueden dar soporte a esta posibilidad.

A partir de los análisis de los resultados obtenidos de estudios clínicos y "in vitro", hay algunas razones para considerar que la insulina es anti-inflamatoria, antioxidante, antitrombótica y antiaterogénica (Dandona P et al, 2009). In vitro, en células endoteliales aórticas humanas, la insulina suprime la producción de MCP-1 así como la unión de NF-kappa B, que son reconocidos mediadores importantes de la inflamación y de las complicaciones diabéticas (Aljada A et al 200). En los sujetos obesos, una dosis baja de infusión de insulina (2 U / h) suprime la generación de ROS (Dandona P et al 2001). Las concentraciones plasmáticas de ICAM-1, MCP-1, y PAI-1 se reducen significativamente cuando la insulina se infunde en tasas que permiten concentraciones de glucosa en plasma a niveles casi normales y estables. (Dandona P et al, 2009)

A nivel experimental también se ha demostrado que los niveles intracelulares de estrés oxidativo como se refleja por la ratio glutatión/disulfuro de glutatión se ve disminuida por la insulina en pacientes con diabetes 2 sometidos a un clamp euglycaemico-hiperinsulinémico de sólo 60 min (Bravi MC, et al 2006).

Los ensayos clínicos utilizando dosis relativamente bajas de la terapia con insulina en sujetos que habían experimentado un infarto de miocardio agudo o cirugía de revascularización coronari o habían sido admitidos en una unidad de cuidados intensivos por un síndrome coronario agudo, demostraron que la insulina ejerce acciones anti-inflamatorias, antioxidantes y antitrombóticas independientemente de cualquier mejora en la concentración de glucosa en plasma [Dandona P et al, 2007].

Monnier et al (Monnier et al, 2010) en estudios en pacientes con diabetes 1 y 2 tratados con insulina, ADO o ADO + insulina encuentran que los niveles de un marcador de estrés oxidativo (8 iso PGF2 alfa) eran más elevados en los pacientes tratados con ADO y estaban en rangos de normalidad en los tratados con insulina, a similares niveles glucémicos. Estos autores sugieren que la insulina per se ejerce un efecto inhibitor en la activación de estrés oxidativo e incluso es

capaz de superar el efecto pro-oxidante de la variabilidad de la glucemia que era mayor en los pacientes insulintratados de su estudio.

Además, estos efectos “directos” de la insulina en la homeostasis celular podrían depender de las concentraciones de insulina, pues dosis supra fisiológicas de insulina ha quedado demostrado que pueden inducir generación de especies reactivas de oxígeno in vitro (Ceolotto G, et al 2004)

Quedan algunas preguntas en el aire: a) si la insulina per se ejerce tales efectos o es a través de la normoglucemia; b) si todos los tipos de insulinas y/o las formas de ponerlas se comportan de la misma forma.

La primera pregunta ha sido contestada parcialmente por Monnier et al. (Monnier et al 2010) donde a similar nivel de control glucémico los pacientes insulintratados tenían menores niveles de estrés oxidativo. La segunda cuestión no ha sido hasta ahora resuelta.

Después de más de 50 años de tratamiento con insulinas animales, la tecnología de DNA recombinante y los avances en la química de las proteínas ha permitido disponer de las preparaciones de insulinas humanas desde primeros de los 80; durante los últimos años un número de análogos de insulina rápidos y lentos se han diseñado con el objetivo de proporcionar al paciente con diabetes una terapia sustitutiva más eficiente y reproducible,

La insulina tiene varias funciones biológicas que van más allá del metabolismo de los hidratos de carbono, proteínas o grasas tales como participar en los procesos de diferenciación y crecimiento celular (Arufe MC et al. 2009) (Sanders EJ et al. 2008) (Yu B et al. 2008); también como ha quedado ya descrito tiene propiedades antiinflamatorias, antitrombóticas y antioxidantes (Monnier L et al. 2013). El cambio en la estructura de la molécula de insulina hoy día sabemos que puede alterar tanto su actividad metabólica como mitogénica. Desconocemos si estos cambios estructurales alteran su impacto como antioxidante o en el resto de sus propiedades.

Pocos autores han estudiado el efecto de estos análogos en el metabolismo de las proteínas o las grasas (Fawcett J et al. 2004) (Somwar R et al. 1998) y que sepamos ninguno ha estudiado el impacto de estos análogos en el estrés oxidativo.

Los resultados presentados por Kurtzhals et al, (Kurtzhals et al 2000) muestran que las modificaciones aminoacídicas efectuadas en los 2 análogos de insulina de acción rápida, lispro y aspart, no tienen influencia significativa en impacto metabólico o mitogénico. Por el contrario, para los 2 análogos de acción prolongada, insulina Detemir y la insulina glargina, ambos mostraron propiedades in vitro que diferían significativamente de la insulina humana. No están claras las implicaciones en la seguridad clínica derivadas de la mayor afinidad al receptor de IGF-I y la mayor potencia mitogénica de la insulina glargina. En contraste, la insulina detemir es menos potente que la insulina humana en la unión al receptor de IGF-I y la estimulación de la citogénesis, así como en la unión al receptor de insulina y la estimulación de la lipogénesis. De hecho, la relativamente baja potencia in vitro de insulina Detemir puede

explicar porque este análogo, no es tan eficaz en una base molar como la insulina humana en los seres humanos.

Por tanto, farmacodinamicamente, glargina, aspart y lispro parecen ser similares en cuanto a su unión al receptor de la insulina mientras que detemir es un 50% menos potente de unirse al receptor de insulina in vitro (Zib I et al, 2006)

Garcia-Escobar et al (Garcia-Escobar et al 2011) han comparado los efectos de 6 insulinas comerciales en la diferenciación adipocitaria, la actividad lipolítica de los adipocitos diferenciados y en los niveles de expresión de algunos genes envueltos tanto en la adipogénesis (PPAR gamma, HSL; SREBP-1c, ASCD-1) como en la actividad insulínica. (Ins R). Los autores concluyen que, en condiciones experimentales, los distintos análogos de insulina afectan a la diferenciación adipocitaria, a la lipólisis de las células diferenciadas y a la expresión de diferentes genes que pueden modificar vías metabólicas independientemente del metabolismo de la glucosa.

Hasta donde sabemos no hay ninguna publicación que haya evaluado in vitro o in vivo el impacto en estrés oxidativo en función de la exposición a las distintas insulinas disponibles.

ESTRÉS OXIDATIVO Y TERAPIA ISCI.

El primer estudio que comunicó que la mejora del control glucémico puede asociarse a una reducción del estrés oxidativo valorado por los niveles de hidroperóxidos lipídicos en pacientes con DM1 que recibían tratamiento intensificado con ISCI durante 2 años data de 1998 (Berg J et al 1998). Los autores también encontraron una asociación entre los niveles de hidroperóxidos lipídicos y niveles medios de HbA1c y microalbuminuria durante los 2 años que duró el estudio. En 30 pacientes con DM1 y microalbuminuria positiva, randomizados 15 ISCI / 15 MDI en seguimiento durante 2 años, el nivel HbA1c fue significativamente menor al final del estudio en el grupo ISCI vs MDI 8,6 vs. 9,6%, respectivamente. Siendo el nivel de hidroperóxidos de plasma similar en ambos grupos al inicio del estudio, fue significativamente menor al final del mismo (24 meses) en el grupo ISCI vs MDI. En el grupo ISCI, los niveles de hidroperóxidos descendieron en un 31% respecto al valor basal ($p < 0,001$), mientras que no hubo cambios en los niveles de hidroperóxidos en el grupo MDI. La media de los niveles de hidroperóxidos correlacionó con la media de HbA1c durante el estudio y con los niveles de microalbuminuria. En este estudio, la asociación significativa entre la HbA1c media durante el estudio y los niveles medios de hidroperóxido apoyan la noción de que la hiperglucemia es importante para la generación de especies de oxígeno. Por otra parte, no hubo relación transversal entre hidroperóxidos y la glucemia plasmática o la HbA1c, que está de acuerdo con estudios previos en DM1 (Santini SA, 1997) (Colomo N et al. 2014) y Diabetes 2. (Tajaddini-Sarmadi J et al. 1995) (Nourooz-Zadeh J et al 1997)

Otros estudios en pacientes con DM2 e ISCI durante 2 semanas han concluido que no hay cambios en parámetros de oxidación, medidas por las concentraciones de peróxidos lipídicos (CHOI SB et al, 2000), justificándolo los autores por la escasa duración del estudio

En un ensayo clínico, con 92 niños y adolescentes con DM1 (Franklin VL et al, 2008) en tratamiento con insulinoterapia convencional se asignó de forma randomizada para continuar con terapia convencional vs terapia intensiva (tanto MDI o ISCI; de los 31 pac, 22 llevaban ISCI). Tras un año de tratamiento intensivo con insulina, la respuesta vascular basal a la acetilcolina y los niveles de e-selectina - marcador endotelial cuyos niveles elevados se han asociado en eventos cardiovasculares - mejoraron significativamente en el grupo intensivo, mientras que no se observó este efecto en el grupo convencional; en este estudio el beneficio fue independiente de la HbA1c, lo que sugiere que la terapia intensiva de insulina puede conferir protección vascular además de mejorar el control glucémico [Franklin VL et al, 2008].

En RESUMEN, la enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad en los pacientes con DM1. Los calculadores de riesgo cardiovascular en DM1 basados en los "factores de riesgo tradicionales" subestiman el riesgo en personas con diabetes. El daño celular producido por el estrés oxidativo ofrece una posible explicación a este aumento del riesgo cardiovascular en diabetes. La identificación temprana de las personas en riesgo de ECV es esencial por lo que la modificación del estilo de vida o las intervenciones terapéuticas pueden ser activadas precozmente a fin de reducir la mortalidad.

Con la información que disponemos en este momento, una estrategia podría ser la evaluación del estrés oxidativo en estos pacientes y plantear opciones terapéuticas para reducir el estrés oxidativo en los pacientes con un alto nivel de estrés oxidativo plasmático. Hasta la fecha, los estudios que han evaluado el uso de antioxidantes potenciales para reducir el riesgo de ECV no han sido alentadores (Wilcoxon BJ et al 2008). Una posible explicación es que estas moléculas son metabolizadas rápidamente en el plasma con un ambiente pro-oxidante. Otros desarrollos podrían incluir la utilización de preparaciones con funciones antioxidantes de forma prolongada que alteren de forma neta la actividad antioxidante plasmática.

Los principales mecanismos moleculares que han sido implicados en el daño microvascular-macrovascular mediado por glucosa parecen reflejar un solo proceso inducido por la hiperglucemia/ hipoglucemia como es la sobreproducción de superóxido fundamentalmente por la cadena de transporte de electrones mitocondrial. La generación de especies reactivas de oxígeno (y nitrógeno) supone un aumento de las vías de los polioles y hexosamina así como la activación de la proteína quinasa C y un exceso de formación de productos finales de glicación avanzada. Estas vías conducen a la activación de células pro-inflamatorias y subsecuente disfunción endotelial en la diabetes.

Esta inducción de estrés oxidativo es crítica, tanto en términos de su efecto sobre la función celular per sé como mediante los cambios epigenéticos que suponen la generación de más moléculas reactivas a partir de glucosa.

El marcador ideal para evaluar estrés oxidativo no existe. Mientras tanto un acercamiento podría ser la determinación simultánea de un marcador de estrés oxidativo y otro de capacidad antioxidativa. La determinación de CAT, conociendo bien sus limitaciones, puede

dar más información que la que se obtiene de la media de las concentraciones de antioxidantes de forma individualizada, es sencillo en su ejecución y no es muy costoso.

Las vitaminas antioxidantes suponen uno de los mecanismos de defensa in vivo para compensar el daño producido por la producción excesiva de los radicales libres. Sin embargo, a pesar de los esperanzadores hallazgos derivados de estudios prospectivos, los ensayos clínicos con suplementación para la prevención de la enfermedad cardiovascular han proporcionado resultados nulos.

La insulina tiene además de sus efectos metabólicos, varios efectos pleiotrópicos tales como propiedades antiinflamatorias, antitrombóticas y antioxidantes (Monnier L et al 2013). La insulina per se ejerce un efecto inhibitor sobre la activación de estrés oxidativo y parece capaz de contrarrestar los efectos pro-oxidantes del ambiente hiperglucemiante y de la variabilidad glucémica (Monnier L et al 2013). Participa asimismo en los procesos de diferenciación y crecimiento celular (Arrufe MC et al, 2009) (Sanders EJ et al 2008) (Yu B et al 2008). A día de hoy desconocemos el impacto que los distintos análogos de insulina pueden tener en el estrés oxidativo tanto in vivo, como in vitro.

Tener en cuenta el impacto a nivel de estrés oxidativo que tengan las distintas alternativas terapéuticas insulínica intensivas en personas con DM1 forma parte del abordaje integrado del tratamiento de estos pacientes en los albores del siglo XXI.

JUSTIFICACION E HIPÓTESIS DE TRABAJO

JUSTIFICACION E HIPÓTESIS DE TRABAJO.

Tal y como se ha comentado en la introducción, el tratamiento intensivo insulínico reduce significativamente el riesgo de complicaciones crónicas micro y macrovasculares en las personas con DM1 (DCCT/EDIC) y es, por tanto, el tratamiento de elección desde el diagnóstico de la enfermedad. El eje del tratamiento actual de la diabetes 1 es el reemplazo fisiológico de la insulina por parte del paciente utilizando múltiples dosis de insulina (MDI) o mediante los infusores subcutáneos de insulina (ISCI). Sin embargo, a pesar de los esfuerzos realizados, muchas personas con DM1 en los países desarrollados mantienen un mal control metabólico (McKnight J et al, 2015) y hasta el 20% de ellos tienen HbA1c > 9%; en diversas publicaciones aparece que entre un 46 -80 % de pacientes adultos con diabetes 1 no alcanzan objetivos glucémicos adecuados con MDI a la vez que esta modalidad de tratamiento se asocia con un aumento en la frecuencia de hipoglucemias de repetición leves/moderadas y graves, lo que condiciona además de un deterioro de la calidad de vida de las personas con diabetes, la implementación y el éxito del tratamiento insulínico intensivo y un reconocido recientemente aumento en el riesgo cardiovascular. Introducida desde hace más de 3 décadas, la terapia ISCI puede ser una buena opción terapéutica para algunos perfiles de pacientes. Algunos autores se plantean incluso si puede o debe ser la primera opción. Mientras que los consensos internacionales en población pediátrica afirman que la terapia ISCI puede utilizarse desde el inicio, en adultos todavía se considera en todos los consensos y estándares asistenciales como una segunda opción en caso de fracaso de un tratamiento intensivo insulínico MDI avanzado, en este momento utilizando los análogos de insulina rápida y lenta.

Actualmente existe suficiente evidencia científica que confirma como los sistemas ISCI son eficaces en los pacientes con DM1 y mal control metabólico asociado o no a hipoglucemias leves o graves de repetición. No obstante, que conozcamos, no existe ningún trabajo específicamente diseñado para valorar comparativamente y de forma integrada el impacto de este tratamiento en pacientes con diabetes 1 sin una indicación precisa y previamente intensificados; ello nos permitiría acercarnos a conocer el diferente potencial real de la terapia ISCI frente a MDI.

Por otro lado, mientras que existen numerosos estudios que han demostrado la superioridad del tratamiento intensivo con los sistemas ISCI frente a MDI / NPH y análogos de insulina rápida, pocos hay que comparen ISCI frente a MDI utilizando también los modernos análogos de lenta. Algunos autores reclaman además estudios randomizados que evalúen ambas propuestas terapéuticas implementadas bajo similar soporte educativo.

Si bien los beneficios de la terapia ISCI a corto plazo (< 2 años) han sido demostrados por algunos autores, los estudios a más largo plazo (> de 4 años) son escasos tanto en pacientes pediátricos como en adultos. En ellos se describe como generalmente la HbA1c suele mejorar hasta alcanzar un nadir a los 0,5-2 años con un ligero deterioro en los años siguientes; en adultos, algunos autores han empezado a comunicar con los nuevos sistemas ISCI el mantenimiento de las mejoras metabólicas alcanzadas a más de 5 años (Bruttomeso D et al, 2002; Abeerle et al 2008 ; Carlsson et al 2013), pero ninguno de ellos ha integrado en el seguimiento de los pacientes tanto variables biomédicas como la calidad de vida.

Comúnmente, los estudios sobre el impacto de las distintas propuestas terapéuticas en diabetes se han centrado en la evaluación del control metabólico como principal indicador. Sin embargo, hoy se considera que la atención a las personas con diabetes debe responder a una visión multidimensional que conjuntamente valore los resultados clínicos y psicosociales. En el momento actual, la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se reconoce como un resultado de salud importante a tener en cuenta en la atención a las personas con DM1, donde la carga de la autogestión en el tratamiento impone grandes demandas sobre el individuo. Eso es parte de lo que hemos intentado evaluar en el desarrollo de este proyecto de tesis.

En cuanto a las opciones de tratamientos insulínicos intensificados, aunque el tratamiento con ISCI puede ser el método de administración de insulina más avanzado y preciso que hay disponible en la actualidad, la posibilidad de un control glucémico mejorado es tan sólo uno de los muchos factores potenciales que se han de considerar a la hora de iniciar el tratamiento con un infusor. El tratamiento con ISCI puede, en potencia, afectar la calidad de vida y al funcionamiento psicosocial de los pacientes. Fundamentalmente porque el tratamiento con el infusor requiere una intensificación del autocuidado, pudiendo además afectar a la imagen corporal y a la esfera sexual. La calidad de vida en sí misma es ahora reconocida como un resultado importante para las personas con diabetes (Wagner JA, 2004) y durante los últimos años, está creciendo el interés por evaluar el impacto en la calidad de vida de la terapia ISCI.

La evidencia empírica sobre los efectos beneficiosos de la terapia ISCI en la calidad de vida de las personas con diabetes tipo 1 es contradictoria. Los resultados negativos (o la falta de resultados positivos) en algunos casos es, probablemente, debido más a problemas metodológicos en su evaluación según Bernard et al. (2007).

Por otro lado , existen numerosos estudios que han demostrado que los pacientes con DM1, presentan signos de aterosclerosis y ECV precoz en mayor proporción que los pacientes control sin la enfermedad , incluso en pacientes con diabetes 1 pertenecientes a población mediterránea (Ortega E et al, 2015) , donde la prevalencia de ECV es significativamente más baja que en países nórdicos.

Paralelamente, estudios derivados del registro nacional sueco han confirmado recientemente una mayor mortalidad por eventos cardiovasculares en personas con diabetes 1, incluso con niveles de HbA1c dentro del objetivo terapéutico (Lind M et al , 2014) . También a partir de estos registros se ha comunicado (Steineck I et al , 2015) una disminución en mortalidad cardiovascular en este pool de pacientes cuando siguen terapia ISCI vs MDI ,de forma independiente a otras variables (como la edad, años de evolución de diabetes, HbA1c media , sexo ,TA ,actividad física , tabaco , triglicéridos, etc) , a pesar de que en general los pacientes con ISCI suelen ser los que han tenido en algún momento de su evolución una diabetes más inestable que se asocia a un perfil de riesgo CV más desfavorable que los “no inestables” con la misma duración de la enfermedad .

En la búsqueda de posibles causas de estas “inesperadas”realidades, desde la aparición de la “hipótesis unitaria de Brownlee,” algunos autores sitúan el aumento en la producción de las especies reactivas de Oxígeno (EROS) en el origen del deterioro vascular que acompaña a la diabetes. Trabajos recientes sugieren además que no sólo la hiperglucemia sino que también la hipoglucemia se relacionan con el aumento de EROS que originan la elevación de algunos marcadores inflamatorios, con alteraciones de la viscosidad plasmática y alteraciones en marcadores hemorreológicos que podrían contribuir a la disminución de la perfusión tisular y al empeoramiento de la función endotelial de estos sujetos. Finalmente la glicación de distintas proteínas mitocondriales parece originar y mantener la hiperproducción de EROS de forma independiente a la glucemia, origen de la denominada “memoria metabólica”.

El presente proyecto de tesis se ha desarrollado cronológicamente intentado responder a algunas de estas preguntas clínicas que finalmente han acabado encontrando algunas respuestas en el laboratorio de investigación. Las preguntas de investigación planteadas desde la actividad clínica han sido:

1ª) ¿La terapia ISCI es similar o mejor que la MDI (variables biomédicas y en calidad de vida) utilizando análogos de lenta en personas con DM1 previamente intensificados y con similar refuerzo educativo? ¿Puede la terapia ISCI ir más allá en la intensificación insulínica?

2ª) Los beneficios logrados (variables biomédicas y en calidad de vida) con la terapia ISCI en pacientes con indicación precisa de esta alternativa terapéutica en el seno de una Unidad de Diabetes de referencia , ¿se mantienen en el tiempo por más de 5 años ?

3ª) A la luz de las recientes publicaciones sobre la importancia del estrés oxidativo en las complicaciones diabetológicas, ¿Cómo se comporta la terapia ISCI vs MDI con análogos de lenta en cuanto a estrés oxidativo? Y si hay diferencias ¿Cuál podría ser el origen?

Por todo lo anteriormente mencionado nuestras **HIPÓTESIS** de trabajo son:

1) Las personas con DM1 con un tratamiento insulínico previamente intensificado, pueden alcanzar mejores resultados metabólicos y de calidad de vida con tratamiento ISCI frente a tratamiento de MDI con análogos de insulina rápida y lenta.

2) Las personas con DM1, con criterios de indicación de terapia ISCI, en seguimiento clínico en una Unidad de Diabetes de referencia consiguen mejoras metabólicas y en calidad de vida que se pueden mantener a largo plazo (5 años).

3) Las personas con DM1, pueden alcanzar mejores resultados en marcadores de estrés oxidativo con tratamiento ISCI frente a tratamiento de MDI con análogos de insulina rápida y lenta.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Los objetivos planteados en esta tesis son los siguientes:

- 1) Evaluar de forma integrada (variables biomédicas y calidad de vida) el impacto que la incorporación a terapia ISCI con análogos de insulina rápida frente a MDI con análogos de insulina lenta (Glargina) y rápida tiene en un grupo de pacientes con diabetes tipo 1 seleccionados de un grupo general de pacientes atendidos en una Unidad de Diabetes de referencia previamente intensificados, sin cumplir criterios estrictos para tratamiento ISCI..
- 2) Evaluar en una cohorte de 100 personas con diabetes tipo 1 que cumplieran criterios para recibir tratamiento con ISCI si las mejoras metabólicas y en la calidad de vida se mantienen a largo plazo (≥ 5 años), así como valorar los cambios generados en función del criterio de indicación de esta terapia .
- 3) Evaluar la posibilidad de diferencias en cuanto a estrés oxidativo en estas dos alternativas de tratamientos intensivos MDI/G vs ISCI en pacientes con diabetes tipo 1 y si las hubiera, analizar algunas propuestas en torno al origen de estas diferencias.

Para conseguir cada objetivo se ha utilizado un diseño y metodología diferente, por lo que se han desarrollado y se presentan como estudios separados para mayor claridad en la presente memoria de tesis.

OBJETIVO 1

OBJETIVO 1. Estudio 1.

Evaluar de forma integrada , (sobre variables biomédicas y sobre la calidad de vida), el impacto que la incorporación de la terapia ISCI frente a MDI con análogos de lenta (Glargina), tiene en un grupo de pacientes con diabetes tipo 1 seleccionados de un pool general de pacientes atendidos en una Unidad de Diabetes de referencia , sin cumplir criterios clínicos estrictos de indicación ISCI.

JUSTIFICACIÓN DEL OBJETIVO 1.

La terapia con Infusión continua de insulina subcutánea (ISCI) para personas con diabetes tipo 1 está disponible desde hace más de 40 años [Pickup JC et al 1978]. Desde entonces varios meta análisis y revisiones sistemáticas han revisado comparativamente los resultados metabólicos de los estudios de múltiples inyecciones diarias de terapia (MDI), la mayoría con MDI / NPH frente a terapia ISCI , encontrando una mayor eficacia en el control glucémico con la terapia ISCI además de una disminución en la incidencia de eventos hipoglucémicos . Frente a MDI/ NPH estos metanálisis establecieron la terapia ISCI como el “gold standard” de la terapia insulínica intensiva en personas con diabetes 1 antes de la llegada de los análogos de insulina lenta. Además, el beneficio relativo de la terapia ISCI sobre MDI / NPH es mayor a mayores niveles de HbA1c basal. Sin embargo, las limitaciones de la terapia intensiva MDI / NPH han disminuido desde la introducción del primer análogo de insulina, glargina, un análogo de insulina de acción prolongada con un perfil de acción más plano y más prolongado. Combinado con los análogos de acción rápida, la insulina glargina proporciona un mejor control de la glucemia que la insulina de acción intermedia NPH, sin aumento del riesgo de hipoglucemia. La cuestión de si la terapia ISCI con insulina ultra rápida puede ser el estándar de oro en el tratamiento intensivo insulínico en diabetes tipo 1, sin embargo, no está resuelto.

Mientras que algunos autores no han encontrado ninguna diferencia entre terapia ISCI frente a MDI con Glargina en una variedad de puntos finales (HbA1c, hipoglucemias leves, hipoglucemias graves, variabilidad glucémica y calidad de vida), otros han encontrado que la terapia ISCI es superior. No hay demasiados estudios randomizados y específicamente en adultos los resultados en HbA1c apuntan a que son similares.

Así , mientras que la evidencia científica de que la terapia ISCI reduce la frecuencia de hipoglucemias graves y leves en comparación con MDI / NPH es muy fuerte y varios estudios que comparan MDI basado en glargina o detemir han encontrado una menor incidencia de hipoglucemia nocturna frente a MDI / NPH , los estudios que comparan la incidencia de hipoglucemias graves durante ISCI y MDI con análogos de acción prolongada han dado resultados dispares: algunos no encuentran diferencias, mientras que otros encuentran que los pacientes con tendencia a la hipoglucemia tenían menos episodios de hipoglucemia durante ISCI.

Algo parecido sucede con la variabilidad glucémica y mientras que varios autores han encontrado que la variabilidad de la glucosa durante ISCI fue menor que durante el MDI / NPH, cuando se ha comparado ISCI vs MDI con análogos de lenta se ha comunicado resultados contradictorios: tanto no diferencias como mayor o menor variabilidad durante la terapia ISCI.

Asimismo, hay resultados contradictorios en relación con los efectos de la terapia con ISCI en la calidad de vida. Un meta-análisis en 2007 llegó a la conclusión de que los efectos de la terapia ISCI en la calidad de vida siguen siendo también poco claros; incluso estudios más recientes han obtenido resultados diferentes, y mientras que algunos encuentran una mejor calidad de vida, otros encuentran una calidad de vida similar entre ambas propuestas de tratamiento intensivo.

Los objetivos de este primer estudio estudio fueron en un grupo de pacientes con DM1 sin criterios estrictos de terapia ISCI determinar: 1) Si la terapia ISCI utilizando análogos de insulina rápida tiene beneficios suplementarios tanto en el control metabólico como en la calidad de vida en pacientes con diabetes tipo 1 previamente optimizados con terapia de MDI utilizando análogos de insulina lenta (Glargina) y rápida (Huma log) y 2) Si la terapia ISCI utilizando análogos de insulina rápida es más eficaz que la terapia MDI utilizando análogos de insulina (rápida y lenta) tanto en el control metabólico como en la calidad de vida en un grupo de pacientes previamente intensificados.

MATERIAL Y MÉTODOS (Objetivo 1)

MATERIAL Y METODOS (OBJETIVO 1)

Se diseñó un estudio randomizado de grupos paralelos MDI/ G vs ISCI en la Unidad de Diabetes del Servicio de Endocrinología del Hospital Regional Universitario de Málaga, España.

SUJETOS

Criterios de inclusión: pacientes de edades 18 a 65 años con diabetes tipo 1 de más de 5 años.

Criterios de exclusión: Pacientes con síndrome coronario agudo o accidente cerebrovascular en los últimos 6 meses, retinopatía proliferativa activa, hipertensión no controlada, neuropatía vegetativa grave, alteración de función renal / hepática, uso previo de terapia ISCI o insulina glargina, pacientes no competentes para intensificación insulínica (MDI/G o ISCI) o pacientes que estén planeando el embarazo .

El cálculo de tamaño muestral se efectuó para detectar una diferencia de 1,5% en HbA1c utilizando una desviación standard de 1,2, un $\alpha = 0.05$ (dos colas), y un poder estadístico del 90%. El tamaño mínimo resultante fue de 15 pacientes por rama, incluyendo el 15% de pérdidas por grupo. Del total de 45 pacientes iniciales que cumplieron los criterios de inclusión, durante la primera fase de optimización terapéutica, (primeros 6 meses del estudio -MDI/NPH a MDI/G-) siete pacientes abandonaron, quedando 38 pacientes que son los fueron aleatorizados mediante tabla de números aleatorios : 15 a ISCI y el resto a MDI (23 pacientes) durante seis meses. Los 23 pacientes del grupo MDI/G se dejaron en el brazo 2 (MDI/G) en seguimiento por si había más abandonos en esta segunda fase a fin de no perder la $n = 15$ al menos en el grupo de MDI/G. Los 7 pacientes que abandonaron en la primera fase lo hicieron por incapacidad del necesario seguimiento con los frecuentes autoanálisis, a MCG y las visitas mensuales que exigía el protocolo.

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado por escrito. El estudio se realizó de conformidad con la Declaración de Helsinki y buenas guías de práctica clínica y con la aprobación del Comité de Ética del Hospital Universitario Carlos Haya (Málaga).

DISEÑO.

Ensayo clínico aleatorizado con dos ramas tras una fase de optimización previa de 6 meses con MDI /glargina: Rama 1-Multidosis de insulina utilizando los análogos de insulina glargina y humalog (MDI/G) .Rama 2-ISCI con el análogo de insulina rápida humalog (ISCI).Figura 1. 1.

- Fase 1: Optimización con homogeneización educativa y confirmación de adherencia al estudio.

Cuarenta y cinco pacientes con diabetes tipo 1, en tratamiento con MDI / NPH y análogos rápidos, fueron cambiados a MDI con glargina como insulina basal y un seguimiento mensual

durante 6 meses. Los pacientes utilizaron insulina lispro (Eli Lilly Inc., Indianápolis, IN) 5-10 minutos antes de cada comida y una sola dosis de glargina nocturna.

- Fase 2: Randomización. Después de los primeros 6 meses, tras los 7 abandonos, en este grupo de 38 pacientes intensificados, 15 pacientes fueron asignados al azar a la terapia ISCI .Estos pacientes recibieron terapia ISCI con insulina lispro a través de un sistema de infusión de insulina multi-programable (Paradigm 712, Medtronic, EE.UU). 23 pacientes continuaron con MDI / Glargina una vez al día por la noche, junto a insulina lispro antes de cada comida; ambos grupos completaron un seguimiento mensual durante 6 meses de seguimiento (23 pacientes MDI / G vs 15 pacientes ISCI).

Todos los sujetos de nuestro estudio recibieron un programa dietético adaptado a su edad e IMC, y se ajustaron las dosis de insulina con el objetivo de obtener valores de glucemia en ayunas y preprandiales entre 90 - 130 mg/dl, valores postprandiales inferiores a 180 mg/dl, así como valores al acostarse entre 100 y 180 mg/dl todo ello a partir de la información obtenida a partir de la realización de 4 a 6 medidas de glucemia capilar al día utilizando como glucosímetro "One touch ultra" ® de Lifescan . Los objetivos de glucemia capilar fueron similares en ambos grupos. El mismo equipo médico visitó a los pacientes durante el programa educativo mensualmente durante los 12 meses.

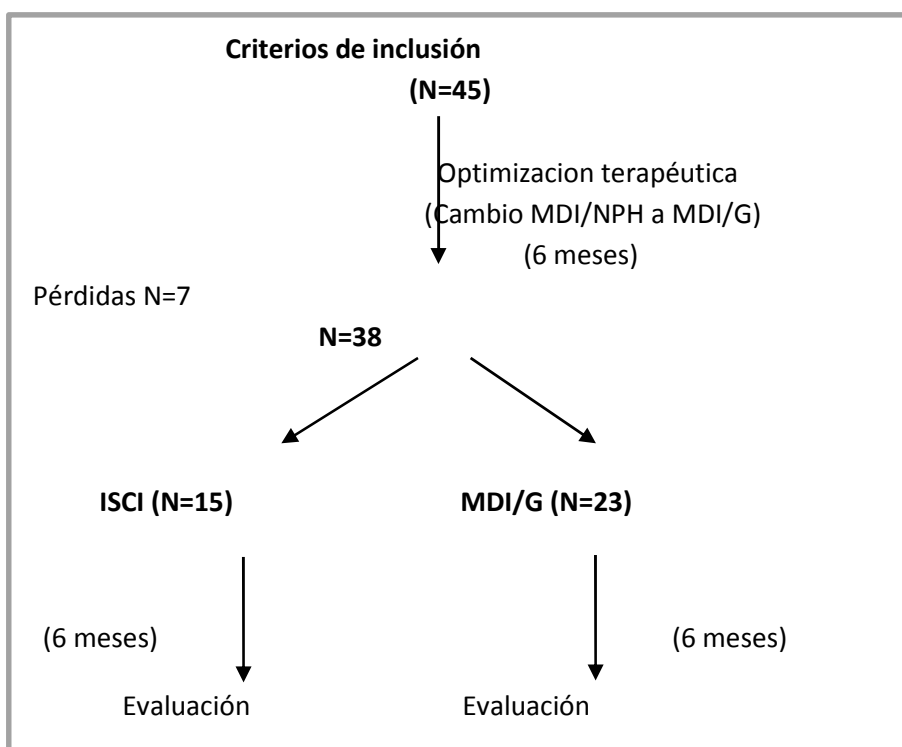


Figura 1.1. Esquema del estudio 1.

VARIABLES E INSTRUMENTOS.

Se recogieron de forma sistemática:

- » **Variables sociodemográficas:** sexo y edad.
- » **Variables antropométricas:** peso y talla, Se calculó el índice de masa corporal ($IMC = \text{Peso} / \text{Talla}^2$)
- » **Insulinoterapia:** la dosis de insulina diaria (DDI) (Insulina / Kg), la dosis de insulina basal (UI y %), la dosis de insulina de bolo (UI y %)
- » **Complicaciones agudas:** hipoglucemias leves (episodios por semana), hipoglucemias graves (episodios por 6 meses) y episodios de cetoacidosis (en 6 meses). Las hipoglucemias se definieron según los criterios ADA 2007.
- » **Parámetros de control metabólico:** HbA1c (HPLC; Control de la Diabetes y Complicaciones Trial [DCCT] Research Group aligned) (1993); Glucemias capilares ("One touch ultra"® de Lifescan) y su programa de descarga de datos en PC; Datos de la Monitorización continua de glucosa intersticial obtenida de 3 días consecutivos mediante el sistema CGSM.Medtronic®. Sistema aprobado en Europa desde 1999, permitía la valoración retrospectiva de la glucemia intersticial, precisando por parte del paciente 4 calibraciones al día y con tasa de mal funcionamiento del 18-28%. Fig 1.1; fig 1.2 Se definieron en MCG los tiempos en normo, hipo e hiperglucemia: Hipoglucemia < 70 mg/dl, Objetivo: 70-140 mg/dl; Hiperglucemia >140 mg/dl.
- » **Parámetros de variabilidad glucémica:** la desviación estándar (DE), Low Blood Glucose Index (LBGI) [McCall AL et al, 2006], High blood Glucose Index (HBGI) [McCall AL et al, 2006], obtenidos a partir de los datos de la MCG cerrada obtenida durante 3 días mediante el sistema CGSM.Medtronic. No existen puntos de corte específicos para los parámetros de variabilidad descritos para MCG.
- » **La calidad de vida:** la calidad de vida durante cada fase de tratamiento se midió utilizando la versión española del DQOL (EsDQOL) cuestionario utilizado por el Grupo de Investigación del DCCT y adaptado a la población española. La escala consta de 43 ítems pertenecientes a 4 dimensiones: satisfacción con el tratamiento (15 ítems), impacto del tratamiento (17 ítems), preocupaciones sociales / profesionales (7 ítems) y la preocupación con respecto a los efectos futuros de la diabetes (4 ítems). Cada ítem tiene 5 respuestas posibles tipo Likert del 1 al 5. En la dimensión "Satisfacción con el tratamiento" la puntuación de cada ítem va desde "muy satisfecho" (1 punto) a "no satisfecho" (5 puntos). En las otras 3 dimensiones o subescalas las respuestas van desde "nunca" (1 punto) a "siempre" (5 puntos). Se puede obtener una puntuación total o por subescalas. Está diseñado para ser auto-administrado y debe tenerse en cuenta que una puntuación más baja significa una mejor calidad de vida.

Los objetivos terapéuticos primarios fueron el valor de HbA1c al final de cada fase de tratamiento, con el objetivo de HbA1c <7,5%, y la Calidad de vida medida por eDqol durante cada fase del estudio.

CGMS- Medtronic



Figura 1.2 .Sistema CGMS-Medtronic utilizado

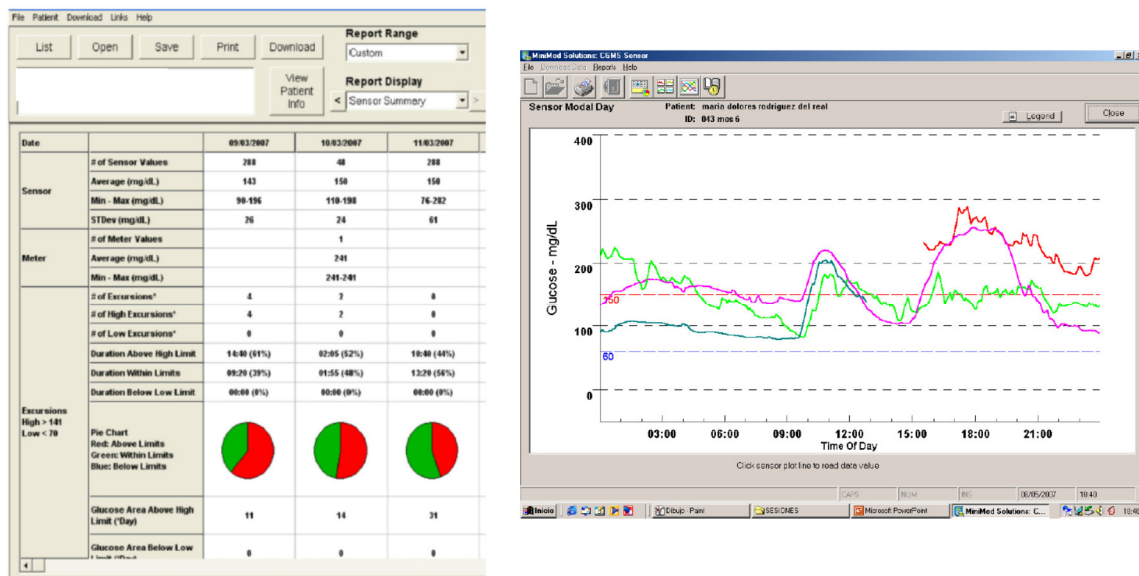


Figura 1.3. Descarga de datos de 3 días del sistema CGMS-Medtronic utilizado.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.

Los datos se presentan como media \pm DE o proporciones. Al inicio del estudio, la homogeneidad entre los grupos de secuencias aleatorias (ISCI y MDI / G) se puso a prueba mediante el test de Mann-Whitney. Para comparar las puntuaciones antes y después del tratamiento se utilizó el test de Wilcoxon para muestras relacionadas; para la comparación de medias entre ambas alteranativas se utilizó el test de Mann-Whitney para muestras independientes y se utilizó la prueba de chi-cuadrado para determinar la asociación entre las variables cualitativas. Se llevó a cabo un “análisis por protocolo”.

Se utilizó el software (SPSS 18.0), asumiendo una significación estadística con una $p < 0.05$.

RESULTADOS (Objetivo 1)

RESULTADOS (OBJETIVO 1)

Datos basales (Tabla 1.1)

La edad media de los 45 pacientes fue de $29,8 \pm 8,5$ años, 46% eran hombres, con una duración de la diabetes de $13,7 \pm 7$ años, una media de HbA1c de $8,6 \pm 1,8$ (33% con $<7,5\%$). Las características basales de las variables a estudiar fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

TABLA 1.1 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA.

	TOTAL N= 38	MDI/G N= 23	CSII N= 15	p
Edad (años)	29.8±8.5	28±7	31±10	ns
Genero (H/M)	21/ 24	15/15	6/9	ns
Años con Diabetes	13±7	12.3±6	16±8	ns
IMC (kg/m²)	25±3.5	24.9± 3.7	26± 3.3	ns
Dosis diaria de Insulina /kg	0.87 ±0.2	0.87 ±0.2	0.87 ±0.3	ns
Hipoglucemias leves/ semana	3.4±3.5	3.3±3.6	3.7±3	ns
Hipoglucemias severas / 6 meses	0.44±0.9	0.43±1.1	0.46±0.8	ns
Autoanálisis/ día	3 ±1.2	2.8 ±1	3.2 ±1.6	ns
HbA1c (%)	8.4±1.2	8.3±1.2	8.5±1.2	ns
Cetoacidosis (6 meses previos)	2 casos	1	1	ns
Retinopatía Preproliferativa	5 casos	4	1	ns
Retinopatía Proliferativa	7 casos	3	4	ns
Nefropatía incipiente	3 casos	2	1	ns
Nefropatía establecida	2 casos	2	0	ns
Hipoglucemia desapercibida	2 casos	1	1	ns
Hipertensión	8 casos	6	2	ns
Tabaquismo	18/38	10/23	8/15	ns

Fase 1: Intensificación (Tabla 1.2).

Control metabólico : En los primeros 6 meses del estudio (cambio de MDI / NPH a MDI / Glargina) (n = 38), se produjo una mejora en la HbA1c, con un descenso medio del 0,5% ($8,4 \pm 1,2\%$ frente a $7,9 \pm 0,7\%$; $p < 0,032$) (Figura 1.3), alcanzando una HbA1c $<7,5\%$ un 36,8% de los pacientes (frente al 33% del inicio del estudio; $p = 0,7$) ; la frecuencia de hipoglucemias graves

se redujo de forma significativa ($0,44 \pm 0,9$ vs. $0,050 \pm 0,2$; $p < 0,014$), sin cambios en el número de las hipoglucemias leves. Hubo un aumento en el número de autoanálisis por día ($3 \pm 1,2$ vs. $4,33 \pm 1,5$; $p < 0,0001$) y un aumento en el IMC ($25,4 \pm 3$ vs. $25,9 \pm 3,5$; $p < 0,014$). La insulina diaria total disminuyó 8% ($0,87 \pm 0,29$ vs. $0,80 \pm 0,25$ UI / kg; $p < 0,049$) y la insulina basal disminuyó 12% ($41,8 \pm 16,4$ vs. $36,8 \pm 15,7$ UI / día, $p < 0,001$). No hubo episodios de cetoacidosis en el grupo. Con respecto a los datos de la MCG durante tres días con el sistema CGMS, hubo un aumento en tiempos de normoglucemia ($15,8 \pm 11\%$ vs. $23 \pm 18,4\%$; $p < 0,03$) y una mejora significativa en la variabilidad glucémica medido por la SD de la MCG ($66,9 \pm 14$ vs. $59,4 \pm 16$; $p < 0,05$).

Calidad De vida: Se produjeron cambios significativos en la puntuación total de DQOL ($99,72 \pm 18,38$ vs. $92,07 \pm 17,65$; $p < 0,007$) (Figura 1.4) con una mejora significativa en la subescala de "Satisfacción con el tratamiento" ($39,15 \pm 8,54$ vs. $35,45 \pm 7,46$; $p < 0,01$).

TABLA 1.2. FASE 1 (INTENSIFICACIÓN).

	BASAL MDI/NPH	6 Meses MDI/Glargine	p
N	38	38	
IMC	25.4 ± 3.5	25.9 ± 3.5	0.014
Dosis basal de Insulina (IU/día)	41.8 ± 16.4	36.8 ± 15.7	0.001
Dosis total de Insulina (IU/Kg/day)	0.87 ± 0.29	0.80 ± 0.25	0.049
HbA1c (%)	8.3 ± 1.2	7.8 ± 0.7	0.032
HbA1c <7.5 %	33 %	36.8 %	0.7
Autoanálisis / día	3 ± 1.2	4.3 ± 1.5	0.0001
Hipoglucemias leves/ semana	3.4 ± 3.5	3.6 ± 3.2	0.8
Hipoglucemia severa	0.44 ± 0.9	0.050 ± 0.2	0.014
Datos de CGMS			
▪ Glucemia media	172.2 ± 42	162 ± 30	0.104
▪ Desviación Standard	66.9 ± 14	59.4 ± 16	0.05
▪ % Normoglucemia	15.8 ± 10.9	23 ± 18.4	0.03
▪ % Hipoglucemia	8.3 ± 9.5	7.3 ± 7.9	0.56
▪ % Hiperglucemia	73.7 ± 21.2	69.38 ± 21.47	0.30
▪ LBGI	2.1 ± 2.3	1.8 ± 1.8	0.42
▪ HBGI	9.7 ± 5.6	8.1 ± 4.5	0.32
DQOL	99.72 ± 18.38	92.07 ± 17.65	0.007
▪ Satisfacción	39.15 ± 8.4	35.45 ± 7.46	0.001
▪ Impacto	34.94 ± 6.5	33.48 ± 7.5	0.219
▪ Preocupación social	14.8 ± 5	14.21 ± 5.2	0.317
▪ Preocupación por el futuro	10.35 ± 2.8	10.1 ± 2.69	0.582

Fase 2: Estudio randomizado. (Tabla 1.3).

Control metabólico: En el grupo ISCI, después de 6 meses los valores de HbA1c disminuyeron significativamente ($7,9\% \pm 0,7$ a $7\% \pm 0,6$; $p = 0,03$ (Figura 1.3), con un 67% de pacientes que alcanzaron el objetivo del 7,5% ($p = 0,05$). En cuanto a los datos de la MCG con CGMS, hubo una mejora en el porcentaje de tiempo en normoglucemia ($23 \pm 18,4$ frente a $50 \pm 13,6\%$; $p = 0,002$), el porcentaje tiempo en hiperglucemia disminuyó ($69,4 \pm 21,5$ vs 42 ± 12 ; $p = 0,02$), así como el HBGI ($8,1 \pm 4,5$ vs. $5,4 \pm 0,3$; $p = 0,045$).

En el grupo de MDI / G, no se observó cambio significativo en la HbA1c (Figura 1.3). En los datos CGMS, se observaron descensos en la glucemia media (162 ± 30 mg / dl vs $146,78 \pm 36$; $p < 0,04$), y en el porcentaje de tiempo en hiperglucemia ($69,4 \pm 21,5$ vs $43 \pm 16,2\%$; $p < 0,01$) con un aumento en el porcentaje de tiempo en normoglucemia ($23 \pm 18,4$ vs. $50,7 \pm 16\%$; $p < 0,01$)

Aunque la tendencia hacia mejores parámetros de control se observó en las variables metabólicas evaluados en los dos grupos, niveles significativamente más bajos de HbA1c solamente se observaron en el grupo de ISCI comparada con el grupo MDI / G (MDI / G $7,6 \pm 0,9$ vs. CSII $7 \pm 0,6\%$; $p < 0,03$), con un mayor número de autoanálisis por día en el grupo de ISCI en comparación con el grupo MDI / G: $4,7 \pm 1,6$ vs. $3,2 \pm 1,5$ ($p < 0,008$). Hubo una correlación en los 38 pacientes a los 12 meses entre el número de autoanálisis y los niveles de HbA1c ($r = 0,45$; $p = 0,005$) que ocurre en cada grupo por separado (MDI/G $r = 0,3$; $p = 0,13$; ISCI $r = 0,4$; $p = 0,14$)

No se observaron cambios en el IMC, la dosis de insulina, número de hipoglucemias leves o graves, episodios de cetosis o cetoacidosis en ambos grupos.

-Calidad de vida: La puntuación total DQOL disminuyó significativamente solo en el grupo ISCI (aumentó la calidad de vida) ($91,66 \pm 22$ a $84,53 \pm 1,63$; $p < 0,045$) (Figura 1.4). Las diferencias entre los grupos (ISCI vs. MDI / G) en las puntuaciones absolutas para DQOL totales y en las subescalas no fueron significativas.

No se registraron eventos adversos graves durante el desarrollo del estudio.

TABLA 1.3. MULTIDOSIS DE INSULINA/GLARGINA (MDI/G) vs INFUSIÓN SUBCUTÁNEA CONTINUA DE INSULINA (ISCI)

	6 M MDI/Glargine	12 M MDI/Glargine	12 M ISCI	p
N	38	23	15	
IMC	25.9±3.5	25.8±3.5	26.8±3.5	0.42
Dosis basal de Insulina (IU/día)	36.8±15.7	34.7±12.5	34.34±18.6	0.9
Dosis total de Insulina (IU/Kg/day)	0.80±0.25	0.77 ±0.24	0.78 ±0.21	0.9
HbA1c (%)	7.8±0.7	7.6±0.9	7±0.6*	0.03
HbA1c <7.5 %	36.8 %	52%	67 %	0.46
Autoanálisis / día	4.3±1.5	3.21±1.4	4.75±1.7	0.008
Hipoglucemias leves/ semana	3.6±3.2	3.8±2.6	4,3±2.3	0.5
Hipoglucemia severa	0.050±0.2	0.05±0.2	0.29±1	0.08
Datos de CGMS				
▪ Glucemia media	162±30	146.78±36 #	145±20	0.9
▪ Desviación Standard	59.4±16	58±13	65±24	0.2
▪ % Normoglucemia	23±18.4	50.7 ±18 #	50±13.6*	0.84
▪ % Hipoglucemia	7.3±7.9	9.4±8.4	7.6±8	0.4
▪ % Hiperglucemia	69.38±21.47	43±16.2 #	42±12*	0.88
▪ LBGI	1.8±1.8	2.74± 2.24	2.89±2.56	0.3
▪ HBGI	8.1 ±4.5	6.8±4.6	5.4± 3*	0.06
DQOL				
▪ Satisfacción	35.45±7.46	35.08 + 6.74	30.5 + 9.27	0.08
▪ Impacto	33.48±7.5	33.39 + 10.99	31.8 + 6.06	0.61
▪ Preocupación social	14.21±5.2	14.34 + 5.27	13.2 + 4.38	0.51
▪ Preocupación por el futuro	10.1±2.69	9.95 + 3.61	8.9 + 2.25	0.33

DISCUSIÓN (Objetivo 1)

DISCUSIÓN (OBJETIVO 1)

Las ventajas de la terapia intensiva insulínica ISCI le hicieron ser durante muchos años, un tratamiento superior a la MDI / NPH. La incorporación de los análogos de acción prolongada glargina y detemir, insulinas solubles, con una absorción más predecible, niveles sanguíneos más estables, duraderos y con la posibilidad de mejorar el control glucémico, han replanteado la cuestión de si estas nuevas insulinas pueden reemplazar la necesidad de terapia ISCI en las personas con diabetes tipo 1 en las que no se consiguen los objetivos glucémicos marcados por los actuales estándares asistenciales.

Los factores que influyen en las mejoras metabólicas asociadas a la terapia con ISCI son aún poco conocidas. La dependencia de la situación metabólica pre-ISCI podría ayudar a explicar las discrepancias en cuanto a la eficacia de esta alternativa en los estudios que comparan MDI / análogos de lenta y ISCI. En nuestro estudio la muestra se intensificó metabólicamente durante los primeros 6 meses con MDI / G, en un intento de “homogeneizar” la muestra con el objetivo de comparar más tarde ambas opciones terapéuticas.

Existe evidencia científica suficiente para afirmar que la terapia con ISCI es superior a MDI / NPH para abordar tres problemas: 1) La HbA1c elevada; 2) La hipoglucemia grave de repetición y 3) Las fluctuaciones glucémicas (Pickup JC et al 2012). Sin embargo, ¿podemos hacer idénticas afirmaciones si comparamos terapia intensiva ISCI vs MDI / G?

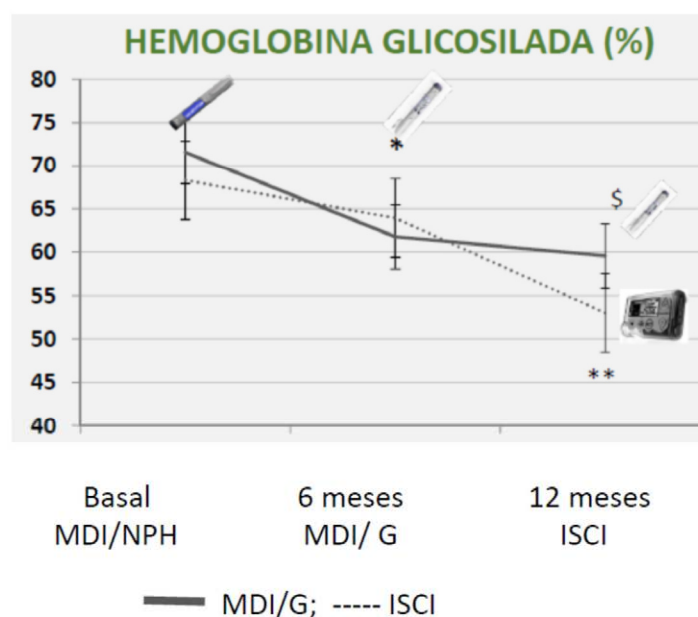
CONTROL METABÓLICO

En combinación con los análogos de insulina de acción rápida, la insulina glargina proporciona un mejor control glucémico que NPH, sin aumentar el riesgo de hipoglucemias (Shell SG et al 2006) (Ash well SG et al .b2006). Nuestros resultados están de acuerdo con estas publicaciones anteriores. En los primeros 6 meses hemos detectado un cambio significativo en la HbA1c en el cambio de MDI / NPH a MDI / G, con un aumento significativo en los períodos de normoglucemia y SD obtenidos de los datos de la MCG, y una disminución significativa en los episodios de hipoglucemia severa. También se encontró un aumento significativo en el número de autoanálisis por día debido a la intensificación del tratamiento insulínico con el programa estructurado de reciclaje educativo y las visitas mensuales. Hubo una disminución en la dosis de insulina diaria basal y total junto a un aumento en el IMC, probablemente en relación a la mejora metabólica global.

Una revisión sistemática publicada en 2012 acerca de los estudios randomizados publicados (Golden SH et al, 2012) llegó a la conclusión de que la terapia ISCI proporciona mejor HbA1c que la MDI, pero con un bajo nivel de evidencia. Seis estudios realizan una evaluación comparativa de ISCI vs. MDI con insulina glargina (MDI / G) (Doyle et al, 2004) (Wilson DM 2005), (Hirsch IB et al ,2005) (Bollix G 2004) (Bruttomesso D 2008) (Thomas RM 2007). Sin embargo, sólo dos de estos estudios aleatorizados, uno en adolescentes (Doyle et al, 2004) y el

otro en adultos (Hirsch IB et al ,2005), ambos de corta duración, fueron capaces de confirmar que la terapia con ISCI puede mejorar el control glucémico en comparación con MDI con análogos. Doyle et al [12] asignaron al azar 32 adolescentes con diabetes tipo 1 a MDI / G o ISCI durante 16 semanas y reportaron una disminución de la HbA1c en el grupo ISCI. Hirsch et al, asignaron al azar 100 pacientes con diabetes tipo 1 para MDI / G o ISCI durante 5 semanas y demostraron tanto una disminución en la fructosamina, así como una disminución en el área bajo la curva de glucosa utilizando MCG. En nuestro estudio, el grupo ISCI logró mejor HbA1c que el grupo MDI / G después de 6 meses, aunque no se encontraron diferencias entre ambos grupos en el resto de variables estudiadas.

Hasta donde hemos revisado, en este momento, nuestro estudio es el primero que de forma randomizada en pacientes adultos informa de una mejor HbA1c con terapia ISCI frente MDI / G en un grupo de pacientes previamente optimizados y durante un seguimiento prolongado de 6 meses.



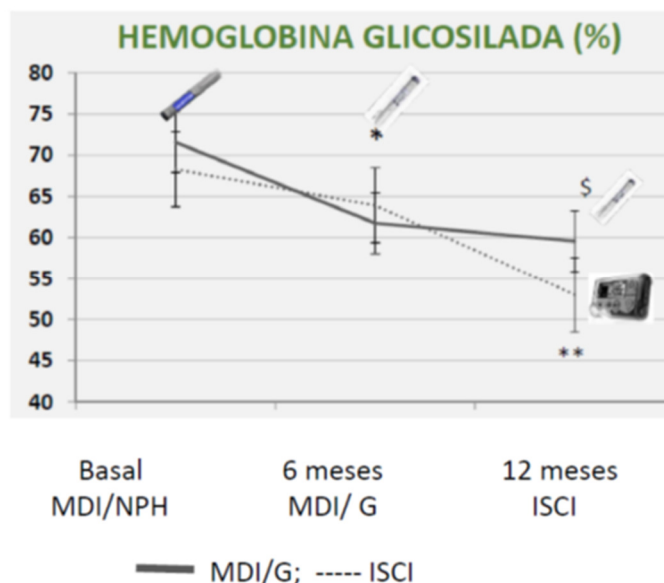


Figura. 1.4 Evolución de la HbA1c en MDI /G vs ISCI. * $p < 0.05$ basal-6 meses en ambos grupos ; ** $p < 0.05$ 6-12 meses en grupo ISCI ; \$ $p < 0.05$ MDI vs CSII . Líneas discontinuas: ISCI. Líneas continuas: MDI/ G.

En un artículo derivado de la gran base de datos del registro DT1 Exchange, Miller K et al (Miller K et al, 2013) comunicaron que después de ajustar por factores como la raza , ingresos etc , un mayor número de autoanálisis de glucemia al día se asoció con menores niveles de HbA1c , en todos los grupos de edad , tanto para MDI como para ISCI .¿Hubo una asociación entre la frecuencia de AMG y los cambios en la HbA1c en nuestro estudio? .En este estudio se utilizaron las mediciones de AMG a fin de llevar acabo un tratamiento intensificado en un programa de educación estructurado para autoajuste de dosis. Los pacientes en el tratamiento intensivo de MDI / G hicieron un promedio de $3,2 \pm 1,4$ / día, mientras que las demandas de la terapia con ISCI son siempre mayores y los pacientes del grupo CSII realizaron un promedio de $4,7 \pm 1,7$, por lo que no podemos descartar que las diferencias en los dos grupos de tratamiento intensivo con insulina se relacionen parcialmente con el diferente número de auto-análisis diario realizado y mejores ajustes de tratamiento. Esto a su vez puede ser parte de las “ventajas” de la terapia ISCI

HIPOGLUCEMIA

Al existir una evidencia potente de que la terapia ISCI reduce la frecuencia de hipoglucemias graves en comparación con el tratamiento con MDI / NPH, este problema clínico es la principal indicación en muchos países (Nice 2003). Pickup et al (Pickup et al, 2008). En un metaanálisis tanto de estudios randomizados como de estudios de seguimiento que específicamente referían episodios de hipoglucemias severas de mas de 10 episodios / 100 pacientes año a

nivel basal con MDI/NPH, encontraron que las tasas de hipoglucemias graves fueron 2,89 y 4,34 veces menor en los estudios randomizados y de seguimiento respectivamente con ISCI vs MDI/NPH, y las mejoras más importantes se produjeron en aquellos pacientes con mayores tasas de hipoglucemia grave durante el tratamiento con MDI/NPH. No hay estudios randomizados que comparen MDI/G vs ISCI en cuanto al impacto en hipoglucemias leves y hemos encontrado solo uno (Thomas RM et al 2007) que compare MDI con análogos de lenta vs ISCI en cuanto a la frecuencia de hipoglucemias severas, encontrando diferencias a favor de ISCI.

Los análogos de acción prolongada, con la mejora de su previsibilidad y perfil de absorción más plano pueden disminuir la frecuencia de hipoglucemias en general, particularmente las nocturnas (Gough SCL et al 2007). Algunos estudios sin embargo han comunicado la no reducción en hipoglucemias severas al cambiar de MDI/NPH a MDI/G o Detemir (Rankin P et al, 2000)(Warren E et al 2004)(Hermanasen K et al 2004).

No obstante las estrategias insulínicas funcionales o basal/bolo se deben utilizar y explorar en pacientes con mal control metabólico antes de iniciar un tratamiento con terapia ISCI. En la primera fase pre/post de nuestro estudio al pasar de MDI/NPH a MDI/G tuvo lugar una disminución significativa de los episodios de hipoglucemia grave durante la intensificación.

En cuanto a la fase postrandomización MDI/G vs ISCI los estudios que comparan la incidencia de hipoglucemia durante ISCI y MDI basado en análogos de corta y de larga duración han dado resultados discordantes; algunos no encuentran diferencias,(Hirsch IB et al, 2005)(Bolli Get al, 2004)(Thomas RM et al 2007) mientras que otros encontraron que los pacientes con tendencia a la hipoglucemia tenían menos episodios de hipoglucemias durante la terapia ISCI (Pickup JC et al 2005). De estos, solo un estudio (Thomas RM et al 2007) evalúa ISCI vs MDI/G en cuanto a hipoglucemias severas, y tampoco encuentra diferencias significativas. En el único estudio randomizado que hemos encontrado que compara MDI/G e ISCI en cuanto a episodios de hipoglucemias severas con 21 pacientes, Thomas et al. (2007), encontraron que los pacientes que tenían hipoglucemias severas de repetición mostraron una disminución en el número de hipoglucemias severas, con el potencial de recuperar las hipoglucemias desapercibidas junto a la mejora en HbA1c con MDI/G vs ISCI. El perfil de los pacientes con diabetes tipo 1 de nuestro estudio no fue el adecuado ya que no tenían una elevada frecuencia de episodios de hipoglucemias severas para explorar esta variable.

En nuestro estudio, no se encontraron diferencias significativas en los episodios de hipoglucemia grave ni leves entre el grupo MDI/G y el grupo CSII. Globalmente no se observaron cambios significativos en el número de hipoglucemias leves en las distintas fases y tipos de tratamiento intensivo.

LA VARIABILIDAD GLUCÉMICA.

La variabilidad de la glucemia se está incorporando poco a poco como un objetivo terapéutico más por su impacto en el inicio y progresión de las complicaciones diabetológicas. Se incluye

como una indicación para el tratamiento con ISCI en algunos consensos (Bode BW et al 2002), pero no en otros (NICE 2003). Teóricamente, la terapia ISCI debería controlar mejor la variabilidad de glucosa que cualquier régimen de MDI, porque durante este tipo de infusión, la tasa basal de la administración de insulina se puede ajustar de forma continua y porque la entrega constante de pequeñas cantidades de insulina debería en teoría minimizar las oscilaciones de glucosa.

La mejora en la variabilidad glucémica de la terapia MDI/ NPH vs MDI / análogos ha sido demostrada tanto para MDI/Detemir (Gough SCL et al 2007) como para MDI/ glargina (Rankin P et al 2000) .

Algunos autores han encontrado que la variabilidad de la glucosa durante las terapias ISCI fue menor que durante la MDI con NPH (Pickup J 2002) (Dogma RP 2006). Por otra parte, otros estudios han comparado los efectos sobre la variabilidad de glucosa de terapia ISCI y MDI basado en análogos de acción prolongada y han encontrado resultados contradictorios: o ninguna diferencia (Doyle EA), o mayor (Simon B et al 2008)) o menor variabilidad de glucosa durante ISCI (Hirsch IB et al 2005) (Bruttomesso D 2008)(Lepore G, et al 2010). Cabe señalar, sin embargo, que los estudios diferían para la selección de pacientes, el grado de control metabólico al inicio del estudio y los métodos utilizados para medir la variabilidad.

Pocos estudios han investigado este aspecto utilizando sistemas de monitorización continua de glucosa, habiéndose encontrado diferentes resultados (Bruttomesso D et al 2008) (Lepore G, et al 2010) (Simon B et al 2008). Algunos encontraron más variabilidad con terapia ISCI (Simon B et al 2008) pero otros llegaron a la conclusión de que la variabilidad de la glucosa fue menor en ISCI cuando el control de la glucosa en la etapa basal era bueno (HbA1C <7,5%) (Bruttomesso D et al 2008) (Lepore G, et al 2010). Claramente, se precisan más trabajos sobre este importante tema.

En el presente estudio, las variables utilizadas para cuantificar la variabilidad glucémica (SD, LBG1 y HBG1 de datos de la MCG de 3 días efectuada con el sistema CGMS) fueron evaluados cada 6 meses. En el cambio de MDI/NPH a MDI / G se evidenció en línea con la evidencia disponible una menor variabilidad de la glucemia de acuerdo con la SD de CGSM, que no se repitió después de la aleatorización cuando se comparan MDI / G vs. CSII. Dado el escaso valor que esta medida tiene para la evaluación global de la variabilidad de la glucemia y el bajo número de pacientes implicados no podemos considerar este dato como un resultado concluyente.

CALIDAD DE VIDA.

La calidad de vida es un criterio importante en la toma de decisiones, pero difícil de cuantificar. Barnard K et al (2007) en una revisión sistemática de las publicaciones hasta el año 2005 , tras la selección de los 18 artículos metodológicamente adecuados concluyeron que los efectos de la terapia ISCI en la calidad de vida de las personas con diabetes 1 siguen sin estar claros. De los 5 estudios randomizados incluidos , 3 aportaban resultados mixtos,

uno aportaba beneficios y otro no aportaba beneficios en calidad de vida. Golden SH et al (2012) , en una revisión sistemática solo de los estudios aleatorios llegan a la conclusión de que la terapia ISCI logra una mejor calidad de vida que MDI, pero con un bajo nivel de evidencia.

El estudio más sólido hasta la fecha ha sido llevado a cabo por Hoogma et al (2006) , con 272 pacientes de 5 países que de forma randomizada se trataron con MDI / NPH o ISCI y se evaluaron mediante DQOL, SF-12 y un cuestionario adicional que evaluaba estilos de vida, capacidad de gestión de la enfermedad y aceptabilidad de los tipos de tratamiento. Encontraron mejores resultados para el grupo de pacientes que utilizaban sistemas ISCI.

En los adultos, sólo 5 estudios aleatorizados han evaluado, utilizando diferentes cuestionarios, la calidad de vida en terapia ISCI vs MDI (Horma et al 2006) (Tsui E et al 2001) (DeVries JH, et al 2002) (Boli et al 2004) (Thomas et al 2007) y específicamente solo 2 comparan ISCI vs MDI / G comunicando resultados diferentes. Bolli et al, utilizando el cuestionario de satisfacción con el tratamiento de la diabetes (DTSQ), encontró una mayor satisfacción en el grupo ISCI, pero Thomas et al (Thomas et al 2007), con escaso tamaño muestral, utilizando el DQOL, no encontró diferencias después de 6 meses de seguimiento. Por otro lado, Nicolucci et al (Nicolucci et al, 2008) en un amplio estudio (1.341 pacientes), multicéntrico, de casos y controles, informó de datos positivos de calidad de vida de ISCI vs MDI (90% glargina). Utilizaron el DSQOL, DTSQ y la Encuesta de Salud SF-36. Sus resultados sugieren que las ganancias en la calidad de vida en el grupo ISCI vinieron de una mayor flexibilidad, menos miedo a la hipoglucemia y una mayor satisfacción con el tratamiento.

En nuestro estudio, durante la primera fase pre/post del tratamiento (MDI/ NPH a MDI / G) se observó una mejora en la puntuación total DQOL, a expensas fundamentalmente de la subescala de "satisfacción con el tratamiento." La mejora metabólica conseguida, sin aumento de hipoglucemias se produce junto a un incremento tanto en número de autoanálisis como de inyecciones lo que podría deteriorar la calidad de vida de los pacientes.

No hemos encontrado estudios randomizados comparativos de calidad de vida MDI / NPH vs MDI/G utilizando DQOL . Con otros cuestionarios , fundamental mente DTSQ , Ashwell S et al , (Ashwell S, et al , 2008) y Witthaus E et al (Witthaus E, et al 2001) encuentran mejoras en DTSQ relacionadas con la flexibilización en el tratamiento .

Como ocurrió con la HbA1c, después de la asignación al azar, la capacidad de MDI / G para mejorar la calidad de vida parecía haber llegado a su límite durante los primeros 6 meses y en los siguientes meses no se reportaron cambios en el grupo MDI / G. Sin embargo, la terapia con ISCI, al igual que con la HbA1c, va más lejos en la mejora de la calidad de vida. (Fig. 1.4) y sigue aportando mejoras significativas en la puntuación de la calidad de vida intrasujeto. Sin embargo, utilizando como herramienta el DQOL , no encontramos diferencias entre ambas ramas de tratamiento en cuanto a calidad de vida , resultados que están en consonancia con el estudio randomizado de Thomas et al (Thomas et al 2007) así como con un estudio

transversal español de Lozano-Serrano et al [Lozano-Serrano M, et al ,2013], donde tampoco encontraron diferencias en calidad de vida entre ISCI y MDI/G).

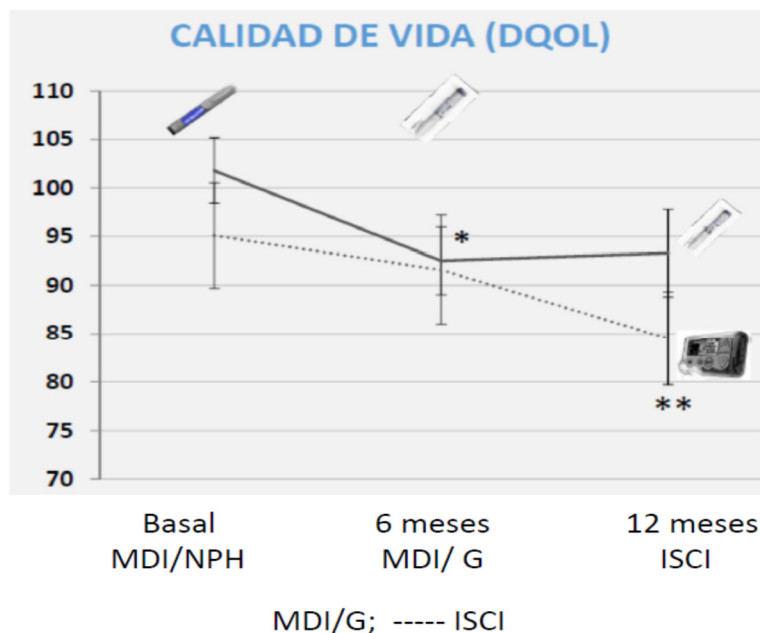


Figura 1.5. Evolución del DQOL in MDI /G vs ISCI. * $p < 0.05$ basal-6 meses en ambos grupos; ** $p < 0.05$ 6-12 meses en grupo ISCI; Líneas discontinuas: ISCI. Líneas continuas: MDI/ G.

FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Aunque nuestro estudio tenía la suficiente potencia para poder controlar los errores tipo 1 no, en cambio, para el control de los posibles errores tipo II. La principal limitación de este estudio es el pequeño tamaño de la muestra, debido principalmente a limitaciones económicas para financiar los sistemas de MCG y sistemas ISCI; un mayor tamaño muestral podría haber revelado diferencias en otras variables estudiadas como en la calidad de vida. En cuanto al diseño del estudio, los contactos entre los participantes y los profesionales de la salud fueron más frecuentes que en la actividad clínica habitual. Esto puede disminuir la validez externa del estudio, pero refuerza la conclusión de que en el mejor de los escenarios y bajo condiciones estrictas de seguimiento de pacientes, la terapia ISCI puede ser mejor que MDI / G en cuanto a objetivos de HbA1c.

Los puntos fuertes de este estudio son la incorporación de la MCG para evaluar ambos tratamientos y la fase inicial de intensificación en un grupo de pacientes con diabetes 1 de larga evolución, motivados y metabólicamente optimizados en los que era difícil mostrar mejoras y que no eran candidatos habituales para ISCI. La aleatorización una vez optimizados nos ha permitido eliminar algunos sesgos basales en las diferencias encontradas entre las dos terapias alternativas MDI /G y MDI / NPH. Y, por último, un seguimiento prolongado de 6 meses para cada fase del ensayo controlado permite eliminar el fenómeno de "arrastre" de las variables estudiadas.

CONCLUSIONES (OBJETIVO 1)

Objetivo 1. –

Con un diseño aleatorizado, en personas con Diabetes tipo 1 en tratamiento intensivo insulínico previamente optimizado, al comparar el tratamiento con multidosis de Insulina utilizando análogos de rápida y lenta (MDI / Glargina) frente al tratamiento con terapia ISCI en un seguimiento prolongado de 6 meses encontramos:

- Mejor HbA1c con la terapia ISCI frente MDI / Glargina, sin empeoramiento de otras variables metabólicas (peso, hipoglucemias leves y graves, variabilidad glucémica) ni de la calidad de vida. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio aleatorizado en pacientes adultos con diabetes 1 previamente intensificados y sin criterios de terapia ISCI que ha comunicado estos resultados.
- La mejora en calidad de vida a nivel intra-individual en pacientes al pasar de MDI/G a terapia ISCI permite intuir que la terapia ISCI puede ir más allá que la terapia MDI/G en cuanto a resultados de calidad de vida, siendo el tamaño muestral del estudio limitante a la hora de sacar diferencias inter-individuales y conclusiones más amplias.
- Se necesitan otros estudios y diseños para definir el impacto en hipoglucemias leves y graves, variabilidad de la glucemia, y en calidad de vida así como establecer perfiles de pacientes que se beneficiarían de esta terapia, y determinar las indicaciones más coste-efectivas para esta alternativa terapéutica de insulino-terapia intensiva

Se confirma pues la primera hipótesis de este proyecto de tesis en cuanto que las personas con DM1 y un tratamiento insulínico previamente intensificado pueden alcanzar mejores resultados en HbA1c (intra e intersujetos) y de calidad de vida (intrasujeto) con tratamiento ISCI vs MDI avanzados con análogos de rápida y lenta.

OBJETIVO 2

OBJETIVO 2:

Evaluar de forma integrada en personas con Diabetes 1 que iniciaron tratamiento con terapia intensiva ISCI tras intentos de mejorar el control con MDI y análogos, siguiendo criterios de indicación institucionales en una Unidad de Diabetes del SSPA. los cambios a largo plazo (5 años) en las variables metabólicas (HbA1c, Variabilidad glucémica , hipoglucemias e IMC) y en la calidad de vida .

Además, se han valorado los cambios generados en función del criterio de indicación de terapia ISCI.

JUSTIFICACIÓN DEL OBJETIVO 2.

El tratamiento intensivo con insulina puede prevenir o retrasar la progresión de la enfermedad micro vascular y macrovascular tanto en pacientes con diabetes tipo 1 como tipo 2. La base del tratamiento actual de la diabetes tipo 1 es el "reemplazo fisiológico" de insulina bien mediante múltiples inyecciones diarias de insulina (MDI) o mediante terapia ISCI . A pesar de la llegada de los análogos de insulina y de su utilización en tratamientos intensificados MDI muchos pacientes todavía presentan un mal control de la glucemia. En dos grandes registros nacionales de diabetes en Suecia y Escocia y en un estudio de Australia se ha comunicado que más del 20% de los pacientes con diabetes tipo 1 tienen un nivel de HbA1c por encima de 9,0%, y sólo el 13-15% de pacientes alcanzan los objetivos de HbA1c. En pacientes que no alcanzan un control glucémico adecuado, introducida hace ya más de 3 décadas, la terapia ISCI puede ser una buena opción de tratamiento.

Varios metanálisis de estudios randomizados sobre control glucémico de MDI comparada con ISCI respaldan la efectividad de la terapia ISCI y han mostrado que los niveles de HbA1c son significativamente más bajos con ISCI (una diferencia media de 0,3-0.6% entre tratamientos) junto a una reducción del 10-20% de dosis de insulina. Los resultados dependen entre otras variables del motivo de su indicación obteniendo las mayores mejoras en el control glucémico en personas con los niveles más elevados de A1C basal. También se ha descrito una disminución de la variabilidad glucémica.

En lo que se refiere a la prevención de hipoglucemias aunque los resultados de los distintos artículos resultan controvertidos, diversos metanálisis fundamentalmente frente a MDI/NPH demuestran una reducción de 4 veces en el número de episodios de hipoglucemias graves, especialmente en los pacientes de más riesgo.

Aunque los hallazgos en cuanto a impacto en la calidad de vida difieren en los diversos estudios que han utilizado distintos tipos de medidas y una revisión metanalítica no es apropiada debido a la utilización de diferentes escalas, una reciente revisión Cochrane confirma que en muchos estudios la terapia ISCI es preferida frente a MDI respecto a

satisfacción con el tratamiento, calidad de vida y percepción de estado de salud tanto general como mental.

Las desventajas de esta terapia incluyen los costes adicionales de ISCI sobre la terapia MDI y los primeros estudios (con otras insulinas, infusores y fungibles) sugirieron un aumento del riesgo de cetoacidosis diabética, que se ha hecho menor con las nuevas insulinas, infusores, fungibles, y una mejor selección y educación de pacientes.

A pesar de que la terapia ISCI tiene un efecto positivo sobre el control glucémico y la calidad de vida, se ha descubierto recientemente que la disponibilidad de este tratamiento varía mucho entre países, centros, Unidades de Diabetes y grupos de pacientes y las razones de estas diferencias no son claras. Algunos justifican su no indicación aduciendo que las mejoras conseguidas se producen coincidiendo con la intensificación educativa y que estas mejoras acaban desapareciendo. Los Sistemas Públicos de Salud de los diferentes territorios Europeos financian desde hace años, aunque con procedimientos administrativos diferenciados este tipo de tratamientos. En concreto, en Andalucía, España, el tratamiento con ISCI está incluido en la cartera de Servicios del SAS desde el año 2003 (RSC 566/03 -16-6) pero menos 5% de la población con diabetes tipo 1, incluyendo los pacientes pediátricos, en nuestro entorno son tratados actualmente con ISCI.

Mientras que los beneficios de la terapia ISCI a corto plazo han sido demostrados, los estudios de seguimiento a largo plazo en los escenarios clínicos donde estos pacientes son atendidos son todavía limitados, tanto en pacientes pediátricos como en adultos. En población adulta, la eficacia de la terapia ISCI para mejorar el control glucémico en la diabetes tipo 1 ha quedado bien establecida a corto plazo y en los últimos años algunos estudios han abordado la cuestión de si un buen control con ISCI puede mantenerse a largo plazo. En general, la media de HbA1c se ha demostrado que mejora alcanzando un nadir a los de 0,5 a 2 años de tratamiento, sufriendo un empeoramiento en los años subsiguientes. Una evaluación integrada (metabólica y en calidad de vida) del impacto de esta alternativa terapéutica de terapia intensiva insulínica en un grupo superior a 100 adultos con diabetes tipo 1, atendidos en una Unidad De Diabetes de referencia con un seguimiento superior a 5 años no ha sido publicada, así como la exploración de las variables que pueden modular el mismo.

MATERIAL Y MÉTODOS (Objetivo 2)

MATERIAL Y MÉTODOS (Objetivo 2)**PACIENTES**

Este estudio observacional retrospectivo se llevó a cabo en personas con diabetes tipo 1 mayores de 18 años, que habían iniciado terapia ISCI en el período entre 2003 y 2009 y completado más de 5 años de seguimiento en la Unidad de Diabetes del Servicio de Endocrinología y Nutrición del HRU Carlos Haya de Málaga, España. Se solicitó la firma del consentimiento informado para participar en el estudio. Todos los pacientes que iniciaron terapia ISCI asistieron a un programa de educación con nuestro equipo de educación en diabetes (integrado por médicos endocrinólogos, enfermeros expertos en diabetes y dietistas), tanto antes como después del inicio de ISCI. Los pacientes asisten a un “programa de iniciación” estándar que incluye reuniones de grupo y citas individuales con el equipo educador en diabetes, totalizando aproximadamente 6 horas de educación antes de la instalación del mismo. Todos los pacientes habían estado en terapia intensificada con análogos de insulina antes de ser introducidos en terapia ISCI. Fig. 2.1. Los criterios para que a los pacientes se les indique esta terapia son los criterios aceptados por el Sistema Andaluz de Salud (BOJA RSC 566/03): 1. Planificación de gestación, sin lograr buen control con el tratamiento intensivo. 2. Niveles elevados de HbA1c a pesar de tratamiento optimizado y colaboración apropiada por el paciente; 3. Inestabilidad glucémica persistente o perfil glucémico caótico a pesar de tratamiento y colaboración adecuados (con HbA1c aceptable o buena); 4. Diabetes inestable; 5. Hipoglucemias frecuentes limitantes; 6. Fenómeno del alba.

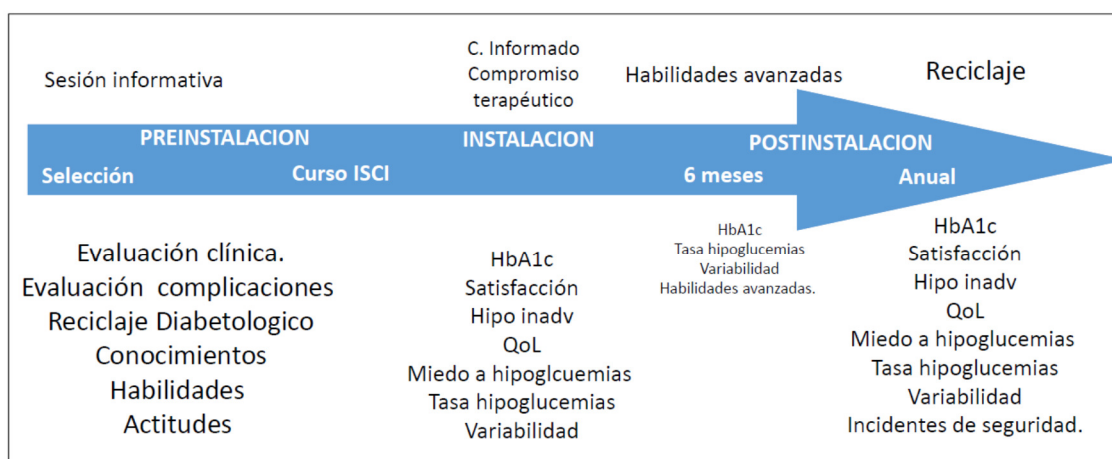


Figura 2.1. Programa de Educación diabetológica para pacientes con Diabetes 1 y terapia ISCI.

De las personas con Diabetes 1 y terapia ISCI por más de 1año (n = 231) se excluyeron los que iniciaron terapia ISCI en el contexto de clínica pre gestacional o gestación (n = 41; un 17,7%) y los que tenían una duración de la terapia ISCI de menos de 5 años. Hubo un 8,4 % (16 /190) de abandonos y un 12 % (23 / 190) de retiradas, todas durante el primer año. Un total de 100 pacientes; 100/190 (43,7%) se incluyeron en los análisis y ninguno de los pacientes participantes seleccionados interrumpieron la terapia ISCI durante el período de estudio. Se describe el Flujo de Trabajo en la Figura 2.2.

Pacientes

UNIDAD DE DIABETES / H Regional Universitario Málaga .
1100 PACIENTES DIABETES 1

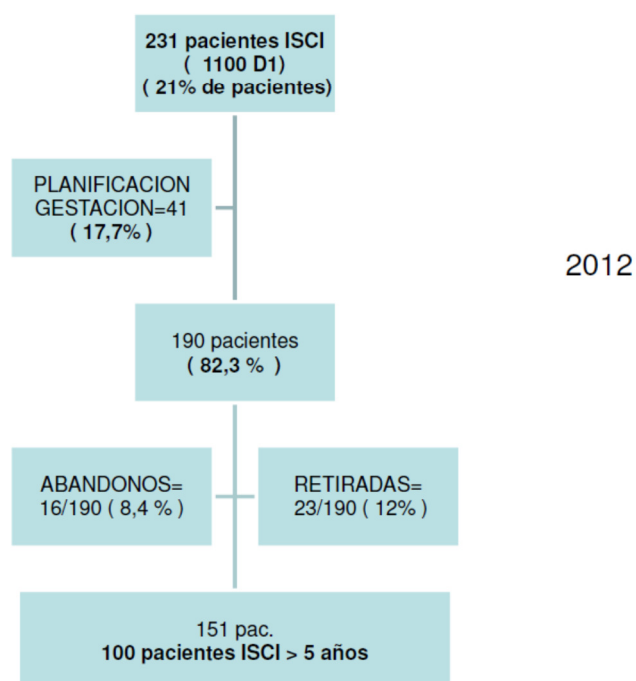


Figura 2.2. Flujograma de pacientes.

Las complicaciones oculares se definieron por algún grado de retinopatía diabética y las complicaciones renales incluyen micro o macro albuminuria, niveles elevados de creatinina sérica y la diálisis / trasplante. La neuropatía diabética se definió como la presencia de poli neuropatía mixta sensitivo motora.

El estudio fué aprobado por el comité de ética del HRU Málaga.

MÉTODOS.

De la historia clínica de los Pacientes se extrajo la siguiente información: edad, sexo, duración de DM, tabaco, hipertensión e hiperglicemia.

MEDIDAS DE RESULTADO

Los datos de las historias clínicas de los pacientes se utilizaron para analizar anualmente: 1) la **HbA1c** (DCCT Método) - [Primus, de Kansas City, Missouri, EE.UU., rango de referencia 22- 44 mmol / mol (4.2 a 6.2%)]. 2) **Variabilidad glucémica**, utilizando SD y CV de los valores de glucosa descargados de medidores de glucosa de los pacientes de las 2 semanas previas a cada visita; 3) Número de **hipoglucemias leves** / 2 semanas previas y **hipoglucemias graves**/ año previo siguiendo Criterios ADA 2005 ;4) Episodios de **cetoacidosis** el año previo; 5) **Dosis de Insulina** (l/Kg) ; 6) **IMC**, y 6) **Calidad de vida** (DQOL, descrita en el estudio anterior), antes y durante intervalos de tiempo anuales a partir del inicio de la ISCI.

La evolución del peso en los 5 años de seguimiento se comparó con la de la población general de similar edad, sexo y zona geográfica (Estudio Pizarra).

En el subgrupo de Pacientes con HbA1c basal > 7% (n = 64 Casos) se definió como clínicamente significativo un cambio superior a 0,5%. Los pacientes se dividieron en 4 categorías según el cambio en la HbA1c al año y a los 5 años. Categorías 1) Mejora significativa que se mantiene durante al menos 5 años (grupo A); 2) No mejora significativa durante los 5 años (grupo B); 3) Mejora significativa al año seguido por un deterioro a los 5 años (grupo C); 4) No mejora al año con empeoramiento final (grupo D).

La hipoglucemia leve se define por síntomas compatibles con hipoglucemia que no requiere la ayuda de otra persona y confirmado por la glucosa en plasma $\leq 4,0$ mol / l (≤ 70 mg / dl); Se calculó el número total de hipoglucemias leves durante un período de 2 semanas antes de cada visita. La hipoglucemia severa se definió como síntomas similares pero que requiere ayuda de terceros o bien pérdida de conocimiento y se recogieron los episodios anuales.

Dado que no existe un estándar de oro y cada uno de los índices existentes en la actualidad puede ser sensible a diferentes aspectos de la variabilidad (Rodbard D. 2011), se determinó la variabilidad de glucosa con dos índices derivados de los autoanálisis de glucosa: SD y el coeficiente de variación (% CV = $100 \times \text{SD} / \text{media}$) sobre un período de 2 semanas previas a las visitas anuales para cada paciente.

La cetoacidosis diabética se definió como un episodio de descompensación aguda de control de la diabetes que requiere atención en la sala de urgencias o ingreso en el hospital y se asocia con una prueba positiva para cetonas en suero, un pH arterial, ≤ 7.3 y una concentración de glucosa plasmática > 300 mg / dl ($16, 6$ mol / l) en el año previo.

La Calidad de Vida es definida por la OMS como la percepción de un individuo de su situación de vida, puesto en el contexto de su cultura y sistemas de valores, en relación con sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones. Se valoró de manera específica la

relacionada con la diabetes y su impacto sobre la vida de cada individuo mediante el cuestionario Diabetes Quality of Life (EDqol) en su versión española. Se trata de un Cuestionario de calidad de vida relacionada con la diabetes (CVRD) para población española que consta de 43 preguntas distribuidas en 4 dimensiones: satisfacción(15 preguntas); impacto (17 preguntas), preocupación social/vocacional (7 preguntas) y preocupación relativa a la diabetes (4 preguntas). Las respuestas se cuantificaron utilizando una escala Likert de 5 respuestas ordinales:- **Satisfacción:** con un rango de: 1 = muy satisfecho; 2 = bastante satisfecho; 3 = algo satisfecho; 4 = poco satisfecho, y 5 = nada satisfecho. Con una puntuación global de 15 cuando el paciente se encuentre muy satisfecho. **Impacto, preocupación social/vocacional, preocupación relativa** a la diabetes con un rango de: 1 = nunca; 2 = casi nunca; 3 = a veces; 4 = casi siempre, y 5 = siempre. Las puntuaciones mínimas de estas dimensiones son: 20, 7 y 4 puntos, respectivamente, lo que significaría que la diabetes ejerce escaso impacto y poca preocupación en la vida de las personas afectadas. La puntuación total de cada sujeto en la escala es la suma de las puntuaciones dadas a cada pregunta del cuestionario (Millán M et al, 2002) .Una calificación de 70 a 75 en esta escala representa una aceptable buena calidad de vida.

ANÁLISIS DE DATOS

Para las variables categóricas, los datos se presentan como proporciones. Las variables continuas, presentadas como medias \pm desviación estándar (DS), se analizaron utilizando el análisis de medidas repetidas de la varianza. Una $p < 0.05$ se aceptó como nivel de significación aceptado.

Se utilizó un análisis de regresión múltiple para detectar predictores de HbA1c, la variabilidad glucémica, eventos hipoglucémicos y DQOL en ISCI. Las variables basales analizadas en el análisis univariante fueron el sexo, la edad de referencia, duración de la diabetes, A1C, DS, CV, DQOL, IMC, la dosis de insulina (UI/kg/día) y el número de autoanálisis al día.

RESULTADOS (Objetivo 2)

Características de los pacientes.

Tabla 2.1.

231 pacientes iniciaron terapia ISCI entre Marzo de 2003 y Marzo de 2013. Representan el 21% de los pacientes con diabetes tipo 1 atendidos en la Unidad de Diabetes del Hospital General Universitario Carlos Haya (n = 1.100 pac). 41 pacientes (17,7%) fueron excluidos de este estudio debido a la indicación de preparación de gestación o gestación. Durante el primer año, de los restantes 190, 16 Pacientes (8,4%) abandonaron esta terapia y fueron retirados por no cumplimiento de objetivos pactados 23 Pacientes (12%). En total, 100 pacientes completaron el seguimiento durante más de 5 años y en ellos evaluamos los patrones del control metabólico, la variabilidad de la glucemia y la calidad de vida a largo plazo

En cuanto a las indicaciones de la terapia ISCI en este pool de pacientes fueron: 1) HbA1c elevada a pesar de tratamiento optimizado y colaboración del paciente: 43 Pacientes (43%); 2) Hipoglucemias limitantes: 32 pacientes (32%); 3) Inestabilidad glucémica persistente: 25 (25%). (Fig. 2. 3).

INDICACIONES TERAPIA ISCI (%)

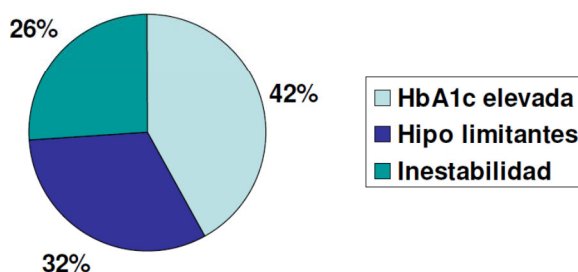


Figura 2.3. Indicaciones terapia ISCI.

TABLA 2.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LAS PERSONAS CON DM

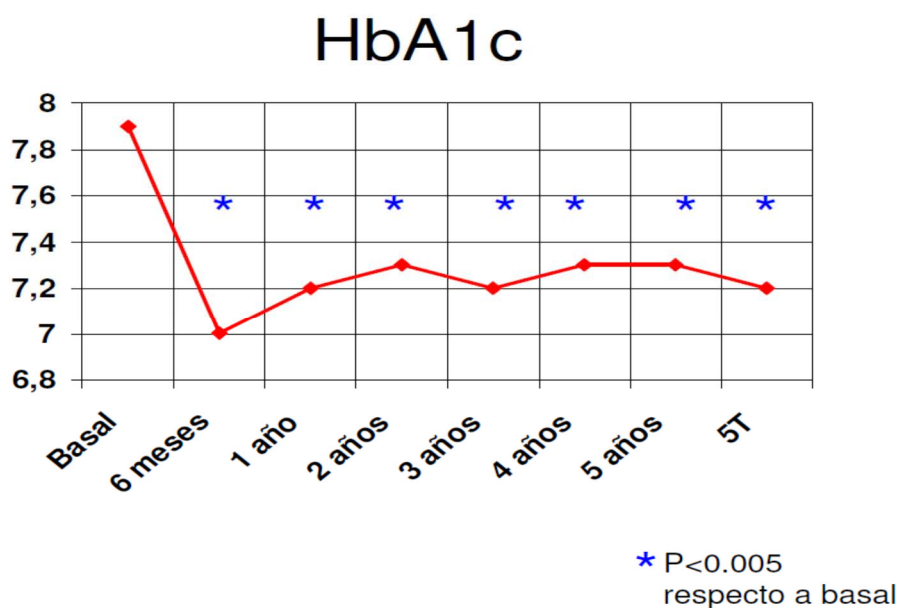
Pacientes	N= 100	Complicaciones	32 %
Edad	35,72±11,5	Microvasculares	
Duración diabetes	17,80±10	Retinopatía	26,4 % (NP:14%; P: 12%)
Sexo.	61%/38,7 %	Nefropatía	8% (Micro: 7%; Macro: 1%)
Mujeres/Hombres		Polineuropatía	5 %
IMC	24,7 ± 3,3	HTA	19,8 %
Cintura	81,1 ± 9,9	Estatinas	19,8 %
HbA1c	7,9±1,3	Tabaco	30 %
LDL	107±47	Estudios	
Auto/día	4,7±1,6	Lectoescritura	6%
Dosis de	0,66 ±0,24	Primarios	20%
Insulina/ kg		Bachillerato	18%
Basal /bolo (%)	100 %	FP	12%
Hipo leve/ semana	4,1±4	Diplomado	28 %
Hipo graves / año	0,29 ±1,4	Licenciado	16 %

El 61% de los pacientes eran mujeres, con una edad media $35,72 \pm 11,5$ años, y una duración de la diabetes de $17,8 \pm 10$ años; todos los pacientes fueron tratados previamente con terapia basal / bolo con análogos de insulina, hacían $4,7 \pm 1,6$ autoanálisis / día y tenían un HbA1c de $7,8 \pm 1,2\%$ con un 26% de pacientes con $HbA1c \leq 7\%$, índice de masa corporal $24,7 \pm 3,3$ kg / m², y unos requerimientos diarios de insulina de $0,66 \pm 0,24$ U / kg; tenían una media de $4,1 \pm 4$ hipoglucemias leves / semana, y los episodios de hipoglucemia grave fueron de $0,29 \pm 1,4$ / año junto a 0 episodios cetoacidóticos el año previo. Antes de iniciar terapia ISCI el 19.8% tenían hipertensión, el 26% retinopatía, 8 % nefropatía y el 5% neuropatía periférica. mixta sensitivo motora.

Durante los 5 años de seguimiento los pacientes fueron incorporándose a las habilidades avanzadas según capacidades y necesidades individuales: a) Calculadores de Bolo (CAB): 40 %; b) Monitorización continua de glucosa a tiempo real, (MCG-RT) en algún momento de su seguimiento (mínimo 6 meses) 24%; MCG-RT activo en el momento de la evaluación (utilización >50% del tiempo):13%; y c) Telemedicina en algún momento de su seguimiento : 39%.

HbA1c.

La HbA1c fue significativamente inferior respecto a la HbA1c basal cada año y durante los 5 años (Fig.2. 4). A los 6 m, 1, 2, 3, 4 y 5 años las reducciones correspondientes a favor de la terapia ISCI fueron respectivamente: 0,7%, 0,50%, 0,38%, 0,50%, 0,46% y 0,38%. Existe un pico de reducción de HbA1c de 0,7% a los 6 meses que correlaciona con la reducción de Hb1c basal - 5 años ($r = 0,9$; $p < 0,0001$).



Los niveles de HbA1c correlacionaron negativamente con la **edad** en los puntos basal ($r = -0,2$; $p = 0,012$), 6 meses ($r = -0,38$; $p = 0,006$), 1 año ($r = -0,4$; $p < 0,0001$), 2 ($r = -0,4$; $p > 0,0001$) y 3 años ($r = -0,3$; $p = 0,006$).

Basalmente, el 26 % de pacientes tuvieron HbA1c < 7 % y a los 6 m este porcentaje sube al 58%, al año 52 %, a los 2 años 44,4 %, 3 años 45%, 4 años 37 % y 5 años a 36%. El motivo de iniciar terapia ISCI impacta en el cambio de HbA1c, siendo la indicación de “inestabilidad glucémica persistente” la que se relaciona con un porcentaje superior de mejoría en HbA1c a los 5 años del 58% ($p = 0,01$).

Globalmente, mejoran HbA1c un 35 % y no mejoran 65 %. Específicamente de los pacientes con HbA1c > 7 % a nivel basal (74% del total) observamos cuatro patrones de evolución: 1)

Mejoran a los 6 meses y se mantienen a los 5 años el 45 %; 2) Mejora a los 6 meses y luego vuelve a situación basal el 22%; 3) No cambio en ningún momento del seguimiento 24 % e incluso 4) empeoran un 9%.

Analizados los datos según el motivo de indicación fundamental hipoglucemias vs otras indicaciones (HbA1c alta o inestabilidad metabólica) , solo los de este segundo grupo presentan una mejoría significativa en HbA1c ($8 \pm 1,2$ vs $7,5 \pm 0,7$) . Tabla 2.3.

En el análisis multivariado, sólo el nivel de HbA1c basal ($R^2 = 0,25$, $p = 0,002$) se asoció independientemente con la variación (en % del basal) de HbA1c $((HbA1c_{Basal} - HbA1c_{5años})/HbA1c_{Basal}) \times 100$ ($p = 0,002$). No encontramos asociación ni interacción estadísticamente significativa con los datos basales de edad, el sexo, dosis de insulina, duración de la diabetes, números de autoanálisis, medidas de variabilidad e IMC en el análisis de predicción para el cambio en la HbA1c los 5 años.

Habilidades avanzadas y HbA1c. Un 66% de pacientes (66 pac) han podido incorporar al menos alguna habilidad avanzada; específicamente: Telemedicina 41 pac (41 %), MCG-RT en algún momento del seguimiento 26 pac. (26 %), MCG-RT activo en el momento de la evaluación 13 pacientes (utilización > 50% del tiempo) (13%), y Calculadora de Bolo 38 pacientes (38 %).

De estas habilidades avanzadas, ninguna impacto de forma significativa en el cambio en la HbA1 ni los niveles de HbA1c alcanzado a los 5 años. (Tabla2.2).

TABLA 2.2 HABILIDADES AVANZADAS E IMPACTO EN HbA1C A LOS 5 AÑOS.

	$\Delta HbA1c_{\text{basal-5años}} (\%)$		
	SI	No	p
HABILIDADES AVANZADAS	$3,8 \pm 10,7$	$0,87 \pm 12,9$	0,29
CAB	$3,7 \pm 11,2$	$2,4 \pm 11,1$	0,60
TELEMEDICINA	$4,6 \pm 10,3$	$1,4 \pm 11,5$	0,18
MCG-RT	$3,5 \pm 10,6$	$2,7 \pm 11,3$	0,70

VARIABILIDAD GLUCÉMICA.

La variabilidad glucémica cuantificada por DS y CV obtenida de los datos derivados de las descargas de los glucómetros mejora desde los 6 meses y se mantiene la mejoría en el tiempo durante los 5 años. La diferencia en variabilidad medida por DS es significativa a los 6 m y a los 3 y 5 años, mientras que la medida por CV es significativa a los 2, 4 y 5 años (Figura 2.5)

La mejoría inicial en variabilidad que se produce a los 6 meses del cambio de tratamiento se mantiene por tanto en el tiempo. Además, el descenso en la variabilidad glucémica cuantificado por el Δ basal-5 años de DS se correlaciona con la SD inicial ($r=0,46$; $p=0,01$) y no lo hace con la HbA1c basal por lo que podemos afirmar que la variabilidad glucémica desciende significativamente especialmente en pacientes con la mayor variabilidad glucémica inicial.

Variabilidad glucémica

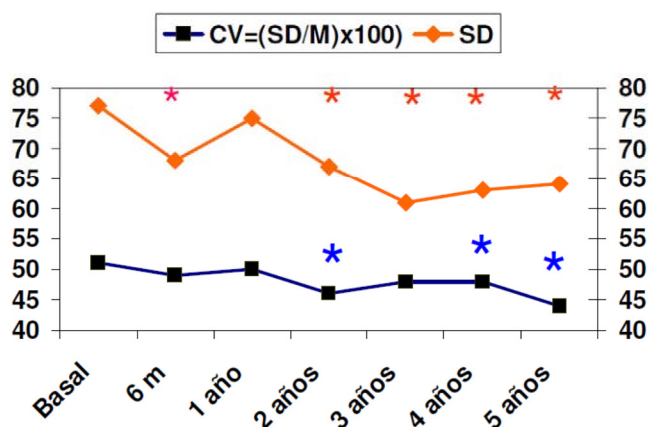


Figura 2.5. Evolución de la variabilidad glucémica durante los 5 años. * $p < 0.05$ respecto a basal

Necesidades de insulina

No hubo unos cambios significativos en los requerimientos de insulina respecto al valor basal durante el seguimiento

El peso y el índice de masa corporal.

Hubo un aumento del índice de masa corporal significativo respecto al valor basal en el tiempo (Figura 2.6). Comparando con una población sin diabetes de similar edad y sexo de su mismo entorno geográfico, seguida durante 5 años (Soriguer F et al 2009) se observa que las personas con DM1 tienen menor IMC que la población general, tanto a nivel basal como a los 5 años ($p < 0.001$) y las dos poblaciones incrementan su IMC en el tiempo significativamente ($p = 0.008$) pero de manera similar ($p = 0.4$ para la interacción población x fase de seguimiento) según un ANOVA de medidas repetidas. A nivel basal, un 7% de personas tiene un IMC (≥ 30) que pasa a ser de un 16% a los 5 años.

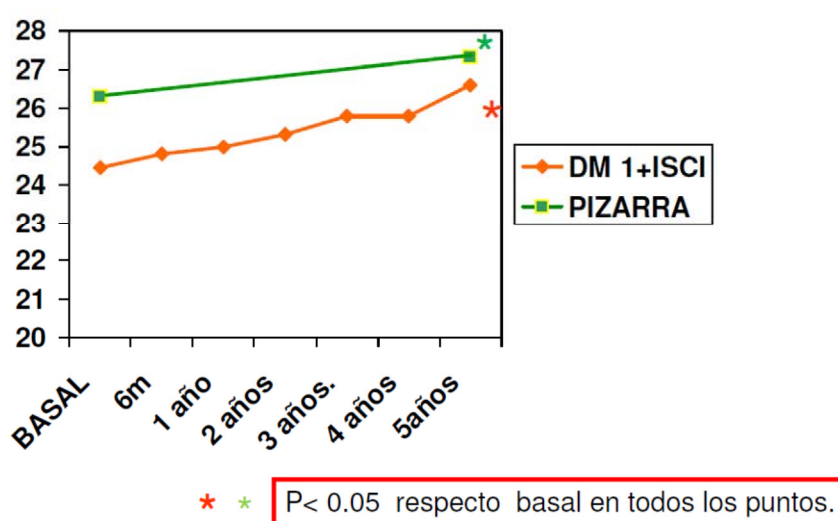


Figura 2.6. IMC en personas con DM 1 y terapia ISCI y personas de similar edad y sexo de la población de Pizarra. ISCI: Basal: 24,5±3,2; 6 m: 24,8±3,3; 1 año: 25,04±3,4; 2 años: 25,31±3,5; 3 años 25,7±3,4; 4 años: 25,7±3,8; 5 años: 26,3±3,7.

Hipoglucemias

No se producen cambios significativos en el número de las hipoglucemias leves y en cuanto a las hipoglucemias graves, en el grupo cuya indicación fundamental fueron las “hipoglucemias de repetición”, se observa una disminución significativa de las hipo graves en el primer año (0.9 ± 2.4 hipoglucemias graves/100 /año vs 0.13 ± 0.4 hipoglucemias graves/100/año al año, $p = 0.047$) que se mantuvo a los 5 años (0.2 ± 0.7 hipoglucemias graves/año, $p = 0.041$ frente a basal) con un descenso del 84 % de las mismas. (Figura 2.7).

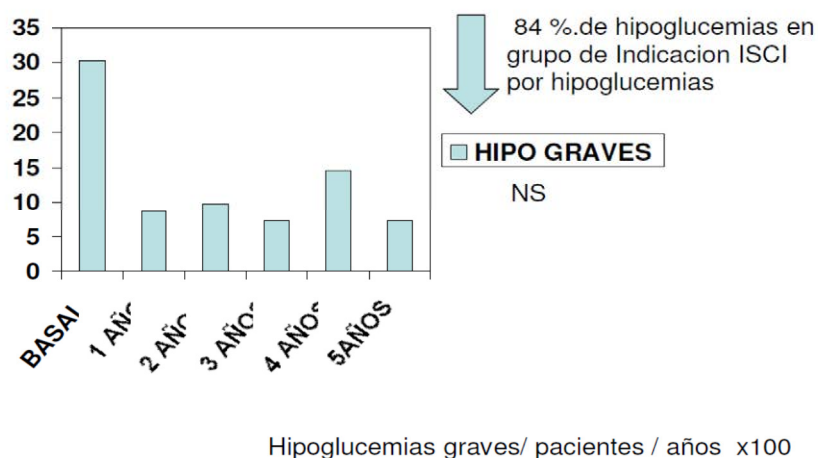


Figura 2.7. Hipoglucemias graves en subgrupo de pacientes con indicación de ISCI por hipoglucemias graves de repetición.

Cetoacidosis.

No se produjeron cambios significativos en el número de episodios de cetoacidosis /año.

Otros efectos adversos.

Ninguna reacción alérgica al apósito obligó a discontinuar el tratamiento. No se han producido episodios de infecciones e inflamaciones de los sitios de infusión, excepto en 1 caso con episodios recidivantes de abscesos subcutáneos de repetición y posterior diagnóstico de linfoma cutáneo que disminuyeron extremando medidas higiénicas.

No ha existido durante el seguimiento de esta serie una recogida sistematizada sobre efectos adversos de índole técnica hasta el año 2012.

Calidad de vida.

La mejoría en calidad de vida medida por EsDqol se produce de forma significativa a los 6 meses ($91 \pm 17,6$ vs $82,7 \pm 18,5$; $p=0.01$), se mantiene durante los 2 primeros años (1º año: $85,1 \pm 19,7$; $p=0.017$ / 2º año $84,8 \pm 20$; $p=0.002$) pero no alcanza diferencias estadísticas a los 3,4 y 5 años respecto a la evaluación basal. (Fig. 2.8)

La mejora significativa durante los dos primeros años fundamentalmente se produce a expensas de las subescalas satisfacción e impacto, siendo la mejoría en la subescala de satisfacción con el tratamiento, la única que se mantiene significativamente mejor respecto a la evaluación basal durante los 5 años (basal $36,5 \pm 7,3$ vs 5 años 32 ± 7 ; $p = 0,03$). El EsDqol basal correlaciona con número de hipoglucemias leves a nivel basal ($r = 0,36$; $p = 0,05$) (peor calidad de vida a mayor número de hipoglucemias leves,) pero esta correlación se pierde tras el inicio de la terapia ISCI. El cambio de puntuación neta de DQOL producido a los 6 meses ($6,6 \pm 14,1$) correlacionó con el cambio de EDqol a los 5 años ($4,6 \pm 15,2$), ($r = 0,6$; $p < 0,0001$). Las puntuaciones de EsDQOL no correlacionaron en ningún punto del seguimiento con otras variables relacionadas con el control metabólico como la HbA1c o la variabilidad glucémica, ni con el IMC ni con el estado complicativo.

Analizados los datos de Calidad de vida según el motivo fundamental de indicación ISCI, hipoglucemias de repetición vs otros motivos no se observan cambios significativos basal 5 años ni en DQOL ni en las subescalas excepto en la subescala satisfacción con el tratamiento probablemente debido al cambio significativo de puntuación obtenido a los 5 años en el grupo de indicación ISCI por inestabilidad metabólica o HbA1c elevada. Tabla 2.3.

Calidad de vida. Dqol

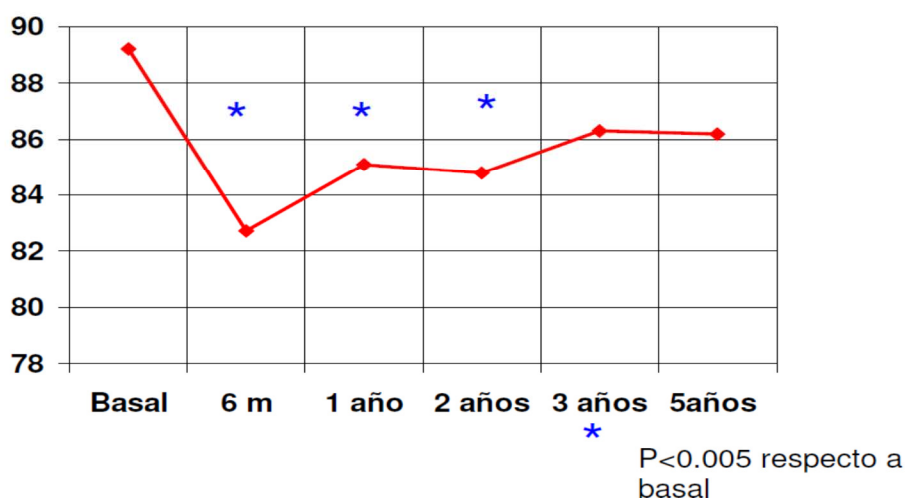


Figura 2.8. Calidad de vida (EDQOL) durante los 5 años.

TABLA 2.3. EVOLUCIÓN DE CALIDAD DE VIDA EN LOS 5 AÑOS DE SEGUIMIENTO.

		BASAL	5 AÑOS	P
ISCI TOTAL N=100	HbA1c	7,7 ±1,2	7,3±0,7	0,03
	Dqol total	89,2± 17	86,2± 20	0,06
	Satisfacción	36,5± 7,5	32,7± 7,4	0,03
	Impacto	33,8 ± 8	33,2± 10,5	0,39
	Preocupación social	12±4	12±4	0,90
	Preocupación futuro	9 ±2,3	9,5 ± 3,1	0,59
ISCI. HbA1c alta /Inestabilidad metabólica. N= 68	HbA1c	8 ± 1,2	7,5 ± 0,7	0,01
	Dqol total	89,2±16	88,1±17	0,159
	Satisfacción	34±7,4	32,1±6,9	0,024
	Impacto	33,3±8	33,6±7,8	0,6
	Preocupación social	12,6± 3,9	12,8±4	0,7
	Preocupación futuro	9,2± 2,5	9,4±2,6	0,9
ISCI. HIPOGLUCEMIAS N= 32	HbA1c	7,1± 1	7,1± 0,8	0,8
	Dqol total	88,6 ± 17,8	83,9±25	0,2
	Satisfacción	36,4±0,7	33,6±9,9	0,49
	Impacto	32,6±8	31±11	0,6
	Preocupación social	11,3±4,1	10,7±3,2	0,48
	Preocupación futuro	8,2±1,9	7,9±3,2	0,3

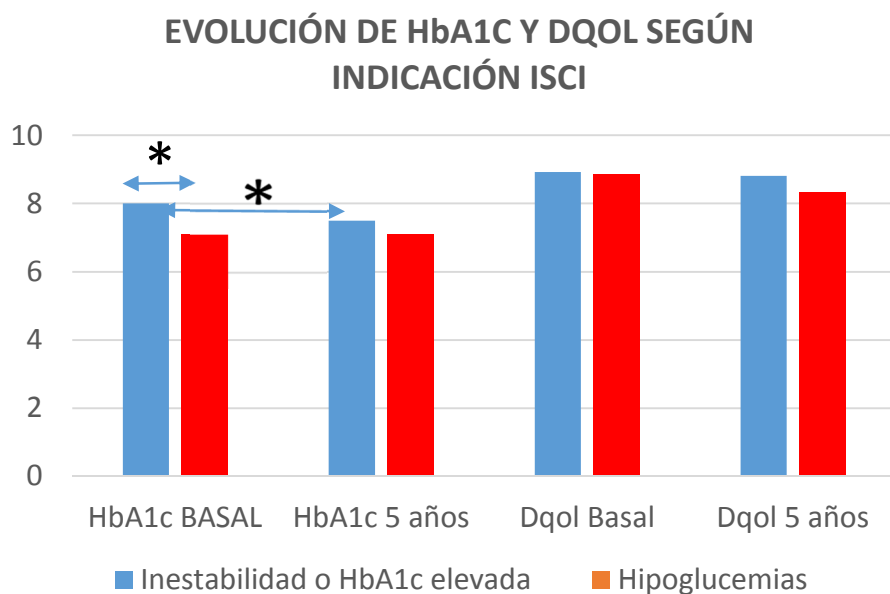


Figura 2. Evolución de HbA1c y Calidad de vida a los 5 años según indicación ISCI.* p<0.05 .

DISCUSIÓN (Objetivo 2)

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que aborda el seguimiento de forma integrada y a largo plazo (> de 4 años), tanto a nivel metabólico como en calidad de vida de los posibles beneficios en adultos con DM1 tratados con ISCI. La participación de un gran número de pacientes nos ha permitido obtener una imagen realista del impacto del tratamiento con terapia ISCI fuera del escenario, a menudo artificial, de pequeños ensayos clínicos. A diferencia de otros estudios publicados (Bode B et al 1996)(Bruttomesso D et al ,2002)(Aberle I et al 2008)(Garmo A et al , 2011) (Carlsson B et al 2013) (Cohen N et al 2013)(Nixon R et al 2014), todos los pacientes habían estado en terapia intensificada con análogos de insulina (rápida y lenta) antes de ser incorporados a terapia ISCI. De los estudios publicados con más de 100 pacientes (Bruttomesso D et al ,2002) (Carlsson B et al 2013) (Cohen N et al 2013) el nuestro es el que parte con pacientes con mejores niveles de HbA1c ($7,8\% \pm 1,3\%$), con un 26% de pacientes con HbA1c basal menor o igual a 7 %. De forma similar a otros estudios los pacientes con niveles elevados de HbA1c tienen una mayor probabilidad de mejorar la HbA1c después de iniciar la terapia con ISCI , pero a diferencia de otros estudios (Matuleviciene V et al 2015) el efecto permanece relativamente conservado para pacientes con mal control con un 45% de ellos alcanzando una mejoría de HbA1c mayor de 0,5% a los 5 años,siendo como en otros estudios (Retnakaran R et al 2005) el factor predictor más importante la HbA1c basal ($p = 0,001$), con independencia de la edad, el sexo, los años de diabetes, y los valores basales de variabilidad glucémica, autoanálisis/día e IMC; tampoco la incorporación de habilidades avanzadas de forma genérica ni de forma específica en algún momento de su seguimiento produjeron cambios significativos positivos en la HbA1c.

A los 5 años, se mantiene pues la mejora significativa de la HbA1c y de la variabilidad glucémica, sin aumento de hipoglucemias leves, un descenso de las hipoglucemias graves en el grupo cuya indicación fueron las hipoglucemias graves de repetición, todo ello junto a la mejora significativa en la puntuación de la subescala de satisfacción del esDQoI.

Para la terapia ISCI esto es consistente con muchos ensayos clínicos y metaanálisis. Sin embargo, los estudios anteriores se basan principalmente en datos a corto plazo, y hay pocos resultados integrados a largo plazo actualmente publicados. En nuestro estudio, la mejora en la HbA1c, DQOL y la variabilidad glucémica fueron mayores a los 6 meses después del inicio del ISCI y se redujo a partir de entonces hasta los 5 años. Este descenso en el beneficio terapéutico se ha demostrado en otros estudios y sugiere un efecto "leasing off" en el uso de esta tecnología. Las posibles razones para la reducción de esta eficacia con el tiempo pueden incluir un menor cumplimiento, una menor atención en los cuidados requeridos con incluso pérdidas de las habilidades adquiridas. En nuestro estudio, los cambios en la HbA1c, la variabilidad glucémica y la calidad de vida son mayores cuanto peores son los niveles basales y se producen fundamentalmente durante los primeros 6 meses. Este cambio inicial correlaciona con el conseguido a los 5 años por lo que en base a estos resultados puede ser un argumento para fomentar la intensificación del seguimiento de estos pacientes durante los 6 primeros meses a fin de garantizar adherencia y conseguir los mejores resultados junto a estrategias de re-evaluación continuas y reciclaje cada 12-24 meses tras la iniciación de terapia ISCI a

fin de garantizar el mantenimiento de las ganancias metabólicas obtenidas que permitan a esta alternativa terapéutica ser coste efectiva.

En general, consideramos que los resultados del estudio reflejan de cerca el impacto del tratamiento ISCI en condiciones de práctica clínica habitual. La magnitud del cambio es lo suficientemente grande como para tener importancia clínica. Por ejemplo, basándonos en los análisis de riesgo deducidos de los datos DCCT, la disminución observada de HbA1c a los cinco años en torno a 0,5% podría traducirse en una reducción de hasta el 50% del riesgo de desarrollar retinopatía (DCCT Research Group, 1995).

En la práctica clínica diaria, es ampliamente reconocido que niveles de HbA1c <7% son difíciles de conseguir. En los datos derivados de un registro escocés de 24,750 pacientes con diabetes tipo 1 (Govan L et al 2011), sólo el 7% tiene un nivel de hemoglobina glicosilada de menos del 7%; en otro estudio australiano de pacientes con diabetes tipo 1, el 13% tenía un nivel de hemoglobina glicosilada de menos de 7% (Bryant W et al 2006); en nuestro estudio alcanzaron el objetivo glucémico de una HbA1c ≤ 7,0% a los 5 años un 43,3% (ADA 2015).

Un aspecto positivo de este estudio ha sido que las mejoras en HbA1c que se mantuvieron durante los 5 años lo hicieron sin un aumento de los niveles de hipoglucemias leves ni graves; como era de esperar con los datos del DCCT, nuestros pacientes experimentaron un aumento progresivo del peso corporal (DCCT Resecar Grupo 1998) pero similar al de una población sin diabetes de su área sociogeográfica, seguida durante similar periodo de tiempo (Estudio Pizarra, Soriguer F et al). Aunque el porcentaje de personas con DM1 obesas (IMC ≥ 30) aumentó en los 5 años (basal: 7%; 5 años: 16,7%), el IMC medio, tanto a nivel basal como a los 5 años, es significativamente menor al de personas sin diabetes de similar edad y sexo de su entorno socio cultural (Estudio Pizarra. Soriguer F et al). Datos el estudio DCCT/EDIC han podido confirmar prospectivamente el efecto negativo que la excesiva ganancia de peso que a veces acompaña al tratamiento intensivo insulínico tiene sobre la enfermedad cardiovascular en DM1 (Purnell J et al, 2013). Estos autores han comunicado que la excesiva ganancia de peso durante el mismo se asoció a obesidad central, insulín resistencia, aumento de TA y dislipemia. Así mismo, los sujetos con mayor ganancia ponderal tenían niveles mas elevados de marcadores de aterosclerosis (grosor de la intima-media carotídea -IMT- y puntuaciones calcio de arteria coronaria –CAC-). Para confirmar si los cambios aterogénicos asociados con la ganancia de peso pueden reducir el beneficio a largo plazo del tratamiento intensivo en los eventos cardiovasculares tendrán que llevarse a cabo futuros seguimientos. Basados en los resultados de este estudio, los autores recomiendan que deben hacerse esfuerzos para limitar la excesiva ganancia ponderal que acompaña al tratamiento intensivo insulínico en personas con DM1.

Algunos antiguos estudios (Bending JJ et al 1985) (Wang PH et al 1993) pero no todos (Tamborlane WV et al 1997) (Steindl BS et al 1995) comunicaron que la terapia ISCI se asociaba con un mayor riesgo de cetoacidosis. Nosotros no hemos encontrado ningún cambio en el número de episodios cetoacidóticos en estos 5 años, posiblemente debido a las mejoras tecnológicas en los dispositivos de infusión y una mejor educación del paciente.

Entre nuestros pacientes, las infecciones de la piel han sido raras y de poca importancia clínica. Suponemos que las estrictas normas de higiene, el cambio frecuente de las cánulas (cada 3 días) y la rotación de los sitios de infusión pueden haber contribuido al control de este problema potencialmente importante.

La incorporación de habilidades avanzadas.

En los últimos años se han desarrollado múltiples herramientas para optimizar la utilización de la terapia ISCI. Este estudio retrospectivo, ha intentado evaluar la implementación de las mismas así como si existe una relación entre la utilización real de estas prestaciones incluidas en los nuevos infusores de insulina y el grado de control metabólico. En un seguimiento a 7 años, Mamella et al (Mamella Ch et al , 2014) en población pediátrica, han aportado que los pacientes que tienden a utilizar habilidades avanzadas en los modernos infusores tales como diferentes tipos de bolos para los diferentes tipos de comida, la calculadora de bolo y basales temporales , alcanzan mejores controles metabólicos. Nosotros no hemos podido corroborar estos hallazgos con la incorporación de las habilidades avanzadas que se han monitorizado en nuestra serie; aunque se aprecian mejoras en puntuación de HbA1c en los pacientes que se incorporan a alguna habilidad avanzada (60%) , Telemedicina (40 %) , MGC-RT (25%) o Calculadora de bolo (37%) en algún momento de su seguimiento , estas no alcanzan la significación estadística.

Aunque las potenciales ventajas de estas habilidades en terapia ISCI son bastante aparentes, la evidencia científica que apoye su utilización en la práctica clínica es aún limitada. Varios estudios de corta duración han valorado previamente, tanto en población adulta (Gross TM et al ,2003) (Culpa T et al 2008) como en pediátrica (63) (Shas haj B et al 2008,)), la influencia concreta sobre la glucemia postprandial de la utilización de CAB en ISCI, demostrando que disminuye la glucemia postprandial, la variabilidad glucémica y la necesidad de bolos correctores postprandiales. Un estudio previamente publicado por Cukierman-Yaffe et al (Cukierman-Yaffe et al. 2011) mostró que entre los parámetros asociados a un mejor grado de control metabólico en pacientes con DM1 portadores de ISCI, se encontraba tanto la realización de un mayor número de glucemias capilares/día como un mayor uso del CAB. A más largo plazo, Lepore et al (Lepore G et al 2012) han comunicado el impacto al año de esta herramienta en pacientes adultos con ISCI con mejoría significativa tanto de HbA1c como de variabilidad glucémica evaluada por MCG. La no existencia de estas mejoras en nuestra serie de pacientes puede relacionarse con la escasa implementación de la CAB por parte de los pacientes así como encontrarnos fuera de un estudio experimental.

Variabilidad glucémica.

La variabilidad glucémica está actualmente incluida como una indicación para el tratamiento con terapia ISCI en algunas recomendaciones pero no en otras. De acuerdo con estudios anteriores que utilizan sistemas de MCG (Bruttomesso D et al 2008)(Simon B et al 2008)(Chimkent EM et al 2010) (Prieto-Terrier A, 2012) u otros métodos ((Pickup JC et al 2006) nosotros también hemos observado una reducción significativa en la variabilidad de la

glucosa al pasar de MDI/ con análogos de lenta y por primera vez la persistencia de mejoría en estas medidas de variabilidad glucémica a largo plazo. Además, los pacientes con una mayor variabilidad basal mostraron un mayor descenso en la variabilidad en el seguimiento. El concepto de la variabilidad de la glucemia se ha convertido en muy importante en los últimos años, no sólo debido a su relación potencial, aunque controvertida, con la aparición de complicaciones micro vasculares, sino también a causa de su relación con la aparición de hipoglucemias (Kilpatrick ES et al 2007) (Kim SK et al 2011). De hecho, se ha comunicado que la variabilidad glucémica puede explicar hasta el 40-50% de la varianza de los futuros episodios de hipoglucemia.(Hirsch IB. et al 2005)

En 2006, Pickup et al., en 30 pacientes con MDI (18 con NPH y 12 pacientes con glargina) y con niveles más elevados de HbA1c ($8,5 \pm 1,4\%$) mostró que la terapia ISCI durante 16 meses disminuyó la variabilidad glucémica utilizando la SD de los autoanálisis de glucemia capilar (Prieto-Terrier A, 2012). Dos años más tarde, en 2008, Simón B et al. (Simón B et al. 2008) estudió la variabilidad de la glucemia e hipoglucemias utilizando la MCG, pero sin utilizar variables específicas (sólo el porcentaje de valores > 180 mg / dl o <60 mg / dl) y concluyó en un estudio aleatorio corto menor variabilidad para MDI. Finalmente, Bruttomesso D et al (Bruttomesso D et al 2008) en un estudio randomizado cruzado en 39 pacientes con HbA1c de $7,6 \pm 0,8\%$ confirmó una reducción de 5-12% en la variabilidad de la glucemia y en episodios de hipoglucemia en los pacientes con ISCI utilizando tres parámetros diferentes (MAGE, SD y ADRR).

Cabe señalar, sin embargo, que el papel de la variabilidad glucémica en la patogénesis de las complicaciones en los pacientes con diabetes 1 sigue siendo controvertido (Kilpatrick ES, et al 2006), y solo estudios prospectivos a largo plazo serán concluyentes a la hora de probar si una reducción de la variabilidad de la glucosa disminuye el riesgo de complicaciones micro y / o macrovasculares en personas con diabetes tipo 1.

Calidad de vida.

La calidad de vida por sí misma es ahora reconocida como un resultado de salud importante para las personas con diabetes. Hay pruebas contradictorias aportadas en los diversos estudios sobre los beneficios en la calidad de vida que la terapia ISCI puede aportar a las personas con diabetes tipo 1. La investigación existente es escasa por lo que hacer un juicio sobre los beneficios en la calidad de vida del uso de la terapia ISCI es difícil.

En adultos hay 5 estudios randomizados que han valorado calidad de vida ISCI vs MDI: Tsui et al (Tsui et al 2001), De Vries et al (De vries et al 2002) Bolli GB et al (Bolli GB et al 2009) , Hoogma R et al (Hoogma R et al, 2005) Thomas et al (Thomas et al 2007 .) ; 3 de ellos comparan ISCI con MDI de NPH (Tsui et al 2001 , De Vries et al 2002; Hoogma et al, 2005) ; sólo 3 utilizaron entre sus herramientas como en nuestro estudio el Dqol (Tsui et al 2001 ; Hoogma et al, 2005 ; Thomas et al ,2007) y solo el estudio de Thomas et al , con un pequeño número de pacientes, utilizando Dqol compara CSII vs MDI con análogos durante 6 meses sin encontrar diferencias. Utilizando también el Dqol, otros tipos de estudios no

randomizados (Hoogma R et al 2004) (Chantelau E et al 1997) (Bruttomesso D, et al 2002) (Rodrigues IAS et al 2005) obtienen resultados mixtos desde no diferencias (Hoogma RP et al , Chantelau E et al) hasta la descripción de un puntuación score adecuada sin evaluación basal comparativa de $73 \pm 1,8$ (Bruttomesso D, et al) y $67,2 \pm 102,2$ (Rodrigues IAS et al) .

Algunos autores (Blumer I et al , 2012) recomiendan que la preferencia del paciente, una mejor calidad de vida, el aumento de la flexibilidad en las actividades de la vida diaria (incluyendo la gestión de los turnos de trabajo variables), la mejor capacidad para viajar entre zonas horarias, y otros factores relacionados deberían incluirse en cualquier lista de indicaciones para iniciar terapia ISCI en personas con diabetes tipo 1.

No hay muchos estudios que hayan integrado en adultos la valoración de la calidad de vida junto a las variables metabólicas a largo plazo en pacientes con terapia ISCI (Linkeschova R et al. 2002; 100 pacientes) (Gimenez M et al. 2007. 153 pacientes) (Scheidegger U et al. 2007; 19 pacientes) (Anarte M et al. 2010; 22 pacientes). Todos ellos comunican como nosotros mejoras en calidad de vida medidas por distintos instrumentos durante los primeros años, aunque los seguimientos no son superiores a los 2 años.

Garmo A et al. (Garmo et al. (2011) en un seguimiento de 4 años, sí comunica como en este trabajo también una mayor satisfacción con el tratamiento respecto a la valoración basal.

El hecho de no encontrar mejoras persistentes en calidad de vida a los 5 años en este grupo de pacientes puede tener más que ver con el instrumento que hemos utilizado , EsDQOL , que es más sensible a recoger el impacto negativo de las complicaciones diabetológicas que otros como el DSQOLS , que con 77 items aborda de forma más integradora la calidad de vida de este perfil de pacientes y es más sensible a recoger los cambios finos producidos por los distintos tipos de tratamientos (Bort U et al. 1998). Jacobson A et al (Jacobson A et al , 2013) describieron el efecto a largo plazo en la calidad de vida (medida por DQOL) del tipo de tratamiento y de las complicaciones de los 1441 pacintes del DCCT /EDIC ; las puntuaciones no fueron diferentes en las dos ramas de tratamiento (intensivo vs convencional) y un deterioro de 5 puntos en Dqol ocurrió aproximadamente en la mitad de los pacientes (755 individuos) que se asoció a mayores niveles de HbA1c, nefropatia , HTA , BMI e hipoglucemias severas. Asimismo la peor calidad de vida a los 23,5 años totales del seguimiento se relacionó con la presencia de complicaciones y de problemas psiquiátricos. En nuestra serie de pacienntes no hemos podido corroborar estos hallazgos, quizás por el limitado tamaño muestral. La incidencia de problemas psiquiátricos (depresión, distress, ansiedad, etc) no han sido evaluados para esta memoria de tesis.

Costes.

La reducción en el nivel de HbA1c, de la variabilidad glucémica, del descenso de las hipoglucemias graves y la mejora en la calidad de vida observada entre los pacientes que reciben tratamiento con ISCI en la práctica clínica son de interés desde una perspectiva de costes de la salud. La terapia ISCI es varias veces más cara que la MDI, y el coste-efectividad de la terapia ISCI ha sido evaluada recientemente en una revisión exhaustiva (Cummins E et al

2010). En nuestro grupo de pacientes hemos detectado una reducción persistente en el nivel de HbA1c después de 5 años de terapia con ISCI y específicamente en el grupo cuya indicación fueron las hipoglucemias de repetición, un descenso de las hipoglucemias graves del 85%, cumpliendo así criterios que hacen coste-efectiva esta terapia (NICE 2011). Sin embargo, es difícil saber qué efecto tiene la reducción en el nivel de HbA1c sobre el riesgo de complicaciones de la diabetes o sobre los gastos médicos acumulados de por vida. Los análisis del DCCT han demostrado que las reducciones de HbA1c de alrededor de 0,3%, reducen la progresión de la retinopatía diabética. Sin embargo, es difícil predecir en qué medida tales diferencias en el nivel de HbA1c afectan al desarrollo de las complicaciones más avanzadas tales como la pérdida visual, amputaciones, insuficiencia renal o enfermedad cardiovascular. Precisamente, datos del DCCT (DCCT) sirvieron a Rolling et al. (Rolling et al 2002) para establecer que con un descenso del 0,3% en la HbA1c se conseguía un año adicional de vida, y por tanto, cualquier disminución en este parámetro por encima de 0,3% alcanza relevancia clínica en cuanto al denominado ICER.

Además del efecto beneficioso de esta terapia en la reducción de las hipoglucemias severas también puede mejorar la calidad de vida. Específicamente la reducción en los eventos hipoglucémicos graves puede producir beneficios de tres maneras. En primer lugar, tenemos los beneficios inmediatos en el momento del episodio. En segundo lugar, el miedo crónico de una recurrencia se reduce o alivia. En tercer lugar, la reducción en el miedo a la hipoglucemia grave puede permitir más la terapia intensiva y el nivel de HbA1c inferior, por lo tanto, reducir las complicaciones futuras.

Con los datos anteriores podemos concluir que en esta serie de pacientes la terapia ISCI es Coste- efectiva por la reducción de la HbA1c que se mantiene a los 5 años de terapia ISCI superiores un 0,3% y especialmente en el subgrupo de pacientes con hipoglucemias graves en que estas disminuyeron en un 85%.

Limitaciones.

Una limitación general en este tipo de estudios retrospectivos, no aleatorizado es que debido al diseño no controlado, los resultados podrían surgir de otras razones, por ejemplo, una mejor atención de seguimiento. Sin embargo, todos los pacientes ya eran atendidos en la misma Unidad de Diabetes y antes de empezar con la terapia ISCI pasaron por un programa de intensificación de su tratamiento insulínico. En segundo lugar, el estudio es unicéntrico, razón por la cual la extrapolación de los datos a otros centros podría ser controvertida. En tercer lugar se ha desarrollado en el escenario clínico cotidiano de una Unidad de Diabetes y de forma retrospectiva con lo que algunas variables que podrían aportar valor añadido a estos resultados no han sido recogidas de forma sistemática y por tanto no han podido ser analizadas.

A pesar de estas limitaciones, los resultados representan una experiencia integrada a tiempo real en el marco de una investigación independiente no financiada desde las compañías

implicadas en esta terapia y nos informa a tiempo real de los cambios inducidos a largo plazo por ISCI a nivel metabólico y en calidad de vida mostrando como algunas de estas ganancias se pueden mantener en el tiempo.

CONCLUSIONES DEL OBJETIVO 2

El análisis de la evolución de 100 pacientes tratados con terapia ISCI a largo plazo, durante más de 5 años permite obtener datos adicionales que complementan la información aportada por los estudios transversales y los ensayos clínicos.

- El análisis retrospectivo del seguimiento de 100 pacientes con criterios clínicos de indicación de terapia ISCI, tratados con terapia ISCI a largo plazo, durante más de 5 años muestra, en la práctica clínica, que la terapia ISCI en adultos se asocia a largo plazo con una menor HbA1c, menor variabilidad glicémica y mejoría de la satisfacción con el tratamiento, sin cambios en hipoglucemias. La mejora en la satisfacción con el tratamiento se produce sobre todo en el grupo de pacientes con diabetes inestable o HbA1c elevada. Esta mejora es mayor durante los primeros años, se reduce con el tiempo y correlaciona con los respectivos niveles basales.
- Los cambios producidos a los 6 meses de estas variables correlacionan con los resultados a los 5 años, con lo que nuestro programa de terapia ISCI tendrá que intensificarse durante los 6 primeros meses para obtener las mayores ganancias en estos ítems.
- La progresiva ganancia ponderal asociada al tratamiento intensivo insulínico a la luz de los recientes datos derivados del DCCT /EDIC de su impacto a nivel vascular debe intentar minimizarse con estrategias preventivas adecuadas.
- Específicamente en los pacientes que iniciaron el tratamiento por hipoglucemias de repetición la terapia ISCI disminuyó significativamente el número de las hipoglucemias severas en un 84 %.
- El descenso originado en HbA1c en el grupo de indicación de terapia ISCI por diabetes inestable o HbA1c elevada, así como en hipoglucemias graves de repetición en el grupo con dicho criterio de indicación, podemos inferir que esta terapia implementada en nuestra Unidad de Diabetes, en el pool de pacientes seleccionados podría ser coste-efectiva.
- Estos resultados indican también que se necesitan estrategias para prolongar los mayores efectos integrados iniciales en terapia ISCI y se necesitan más estudios para determinar si estos efectos difieren según la región geográfica o centros de referencia y si persisten por periodos superiores a un seguimiento de 5 años.

OBJETIVO 3

OBJETIVO 3.

Evaluar la existencia de diferencias en cuanto a estrés oxidativo en 2 propuestas de tratamientos intensivos MDI/ con análogos de insulina rápida y lenta (MDI/G) vs ISCI en pacientes con diabetes tipo 1 y elaborar algunas propuestas en torno al origen de estas diferencias.

Justificación del objetivo.

El tratamiento intensivo insulínico en la DM1 ha demostrado reducir de forma significativa el riesgo de aparición y de progresión de complicaciones microvasculares (DCCT, 1993) , los factores de riesgo cardiovascular (DCCT; 1995) , la calcificación de las arterias coronarias (CAC) (Cleary P et al 2006)) y el grosor de la intima media carotídea (IMT) (Nathan D et al 2003). Después de 17 años de seguimiento el estudio DCCT/EDIC comunicó que el tratamiento intensivo se asocia a una reducción del 58 % en la incidencia de enfermedad cardiovascular en comparación con la terapia convencional (Nathan D et al 2005). En el momento actual, el TII constituye el tratamiento estándar desde el debut de la enfermedad. En pacientes con DM 1 existe un incremento de mortalidad cardiovascular en relación a niveles elevados de HbA1c. La hiperglucemia mediante un aumento del estrés oxidativo se considera en el momento actual un factor clave en las complicaciones micro-macrovasculares. De hecho se ha propuesto una asociación entre estrés oxidativo y complicaciones micro-macrovasculares

Paralelamente, algunos recientes estudios observacionales apuntan a una menor mortalidad cardiovascular e incluso por todas las causas, en pacientes con DM1 en tratamiento con terapia ISCI . Existen pocos trabajos que comparen marcadores de estrés oxidativo en estas propuestas de tratamiento intensivo en pacientes con diabetes 1. En este contexto y dentro del objetivo 3 planteamos dos sub-objetivos encadenados:

1a) En primer lugar , en un **estudio clínico**, evaluar los niveles de algún marcador de estrés oxidativo en pacientes adultos con diabetes 1 de larga evolución previamente optimizados con MDI/G que de forma randomizada se incorporaron a dos propuestas intensivas de tratamiento insulínico (MDI / G vs ISCI) . Como el marcador ideal de oxidación no existe, nos decantamos para, en una primera aproximación, utilizar algún marcador que pudiera ser medido de forma simple y económica mediante espectrofotometría. Tras revisión bibliográfica nos decidimos por CAT (Capacidad Antioxidante Total) que según algunos autores puede dar más información que la que se obtiene de la medida de las concentraciones de los antioxidantes de forma individualizada y se utiliza en gran medida para evaluar el estado general antioxidante total del plasma. Se asume generalmente que un aumento en la carga de ERONS se refleja en una disminución de los niveles de anti-oxidantes y viceversa.

1b) En un segundo paso ,nos planteamos , en caso de aparición de diferencias entre ambos TII, evaluar las diferencias en estrés oxidativo producidas a nivel celular por las insulinas utilizadas durante el estudio (NPH, Glargina , Lispro) frente a Insulina Actrapid (control) , en un **modelo celular in vitro** .

MATERIAL Y MÉTODOS (Objetivo 3)

MATERIAL Y MÉTODOS (Objetivo 3)

1) ESTUDIO CLÍNICO.

Se realizó un estudio randomizado (Ver “Material y Métodos “ de Objetivo 1) que incluyó a **38 pacientes** (29.8 ± 8.5 años) con DM1 de larga evolución (13 ± 7 años), del pool general de los pacientes atendidos en la Unidad de Diabetes del Servicio de Endocrinología y Nutrición del HRU Carlos Haya, previamente optimizados con un TII de 6 meses con MDI/G .

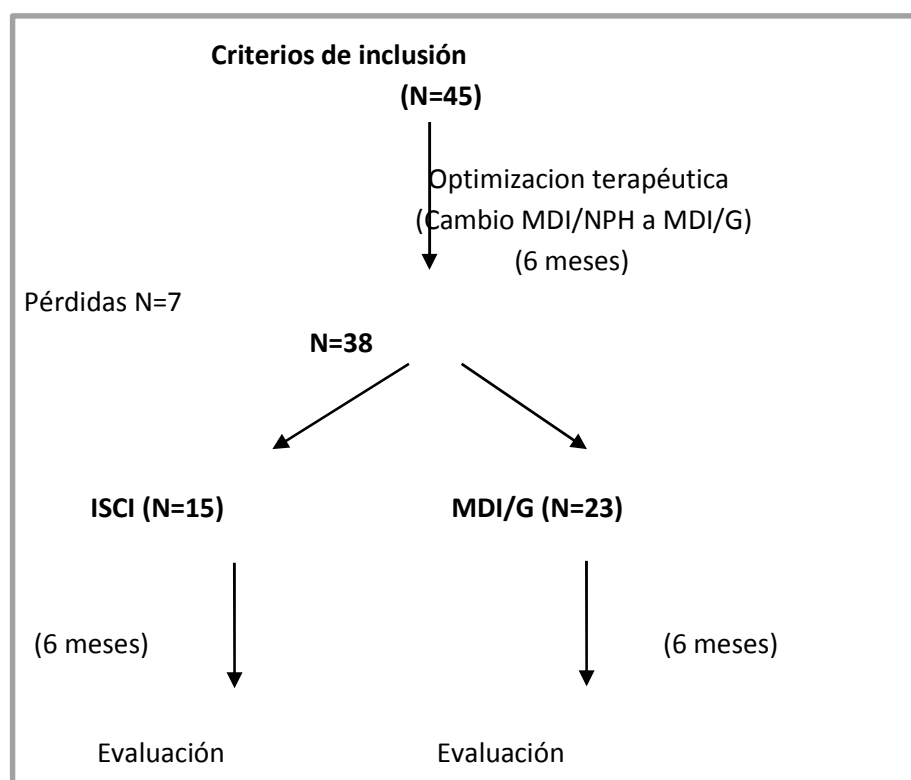


Figura 3.1. Esquema del estudio.

El Ensayo Antioxidante de Cayman (ELISA) mide la **capacidad antioxidante total** de una suma de componentes que incluyen vitaminas, proteínas, lípidos, glutatión, ácido úrico, etc. El ensayo se basa en la capacidad que los antioxidantes de la muestra tienen para inhibir la oxidación de ABTS® (2,2-Azino-di- [sulfonato 3-etilbenzotiazolina]) por metamioglobina. Los antioxidantes en la muestra causan la supresión de la absorbancia en un grado proporcional a su concentración. EL CV interensayo fué del 14%.

Los resultados se presentan como media \pm DE. Las comparaciones se realizaron mediante un test de Student o un análisis de la varianza para las variables repetidas .Las comparaciones

entre proporciones se realizaron mediante un test de Chi². Un valor de $p < 0,05$ se consideró como estadísticamente significativo. Todos los cálculos estadísticos se realizaron mediante el Statistical Package for Social Science para Windows (versión 14.0, SPSS, Inc., Chicago, IL).

La correlación entre parámetros se investigó mediante la correlación de Spearman a un nivel de confianza con una $p < 0.05$. El estudio fue aprobado por el Comité de ética del HRU Carlos Haya. Todos los pacientes firmaron su consentimiento informado.

2) ESTUDIO "IN VITRO"

Este estudio se realizó en el laboratorio de investigación del grupo del Servicio de Endocrinología y Nutrición con la inestimable ayuda de la doctora en biología e investigadora Eva García, que ya ha realizado un primer estudio sobre el efecto de las diferentes insulinas comerciales sobre la proliferación preadipocitaria (García –Escobar E, 2014), y que con similar metodología puso a prueba en su modelo experimental la hipótesis de este objetivo.

Se utilizó un modelo celular in vitro sencillo de manejar y sensible a insulina, con el que tenemos gran experiencia en nuestro laboratorio: preadipocitos 3T3-L1 de ratón. Las células fueron inducidas a diferenciarse con las insulinas comerciales utilizadas durante el estudio clínico: glargina, lispro, NPH y la insulina humana recombinante regular (utilizada como control)

Debido a que las líneas celulares de origen tisular, tienen capacidad de proliferación en cultivo y mantienen un fenotipo estable, se consideran un modelo experimental de uso ilimitado, disponible en cualquier momento y fácil de conseguir. Sin embargo, este tipo de células suelen presentar una capacidad metabólica limitada en comparación con las células originales, y algunas de ellas pierden sus similitudes con el tipo celular del que proceden, según las condiciones del cultivo.

En este trabajo hemos utilizado una línea celular estable de preadipocitos, para estudiar el efecto de las diferentes insulinas comerciales utilizadas durante el estudio clínico sobre los niveles de estrés oxidativo durante el proceso de diferenciación a células maduras adipocitarias. Las insulinas usadas fueron la insulina humana recombinante regular (Ely Lilly Company, Madrid, España)), la insulina protamine neutra Hagedorn (NPH) (Novo Noris, Copenhagen, Dinamarca), la insulina Glargina (Sanofi Aventis, Barcelona, España), y la insulina lispro (Ely Lilly Company, Madrid, España). Todas las preparaciones de insulina estaban disponibles comercialmente tal como se utilizan en la práctica clínica.

LÍNEA CELULAR:

Preadipocitos 3T3-L1. Son células precursoras de adipocitos de origen embrionario de ratón. Estas células presentan características de células precursoras de adipocitos y tienen la capacidad de acumular grasa y diferenciarse a adipocitos en cultivo presentando en ese momento características de adipocitos maduros.

Las líneas celulares comerciales se adquirieron de la Colección Americana de Tipos Celulares (American Type Culture Collection (ATCC) y durante todo el experimento se siguieron las indicaciones específicas de este tipo celular, para el crecimiento y mantenimiento de las células, hasta el momento de iniciar los procesos de diferenciación y tratamientos con las diferentes insulinas.

CULTIVO CELULAR:

Dado que en todos los casos las capacidades metabólicas de las células disminuyen con el número de pases y el estado en confluencia, no se iniciaron experimentos con células con más de 4 pases, y que hubieran estado en algún momento en crecimiento en confluencia (salvo en el caso de los procesos de diferenciación adipocitaria donde las células deben estar expresamente confluentes).

Los preadipocitos se sembraron en placas de 24 pocillos, donde crecieron hasta confluencia en medio base DMEM suplementado con 10% de suero fetal bovino (FBS), 1% de L-glutamina, 1% de penicilina y estreptomicina. En este momento, considerado como día 0, se indujo la diferenciación de las células mediante la suplementación del medio base con 1 μ M de la insulina [glargina, lispro, NPH o insulina recombinante humana regular], 1 μ M de Dexametasona y 0.5 mM de Isobutylmetilxantina. Pasadas 72 horas, el medio se reemplazó con medio base suplementado con 1 μ M de insulina y 1 μ M de Dexametasona. Después de 48 días el medio se volvió a reemplazarr por medio base con 1 μ M de insulina, y este medio fue nuevamente reemplazado por medio base pasadas otras 48 horas y se mantuvieron en él otras 72 horas (día 10 post-diferenciación).

Los tratamientos se aplicaron por triplicado dentro de cada experimento, y los experimentos se repitieron de 4-5 veces para confirmar los resultados.

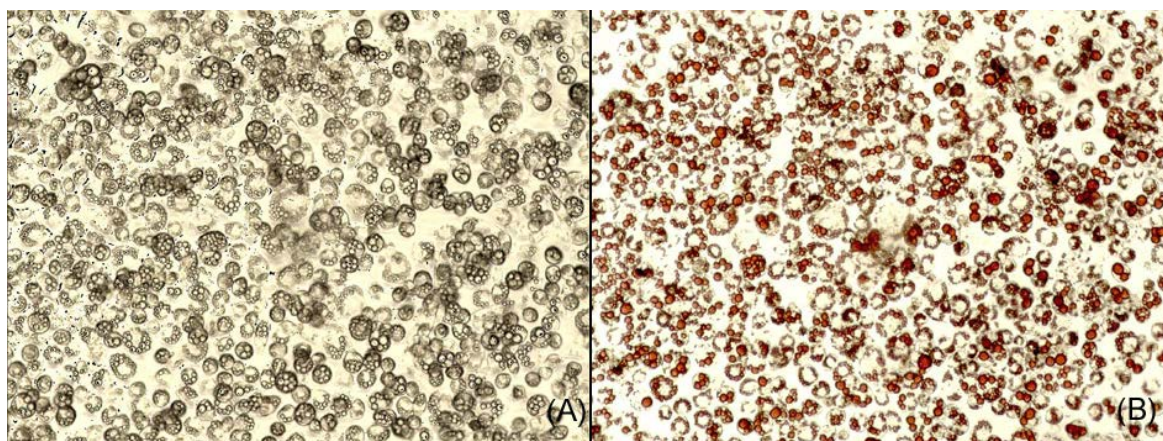
El número de células sembradas se ajustó para que en todos los experimentos hubiera las mismas células. Igualmente se evaluó la citotoxicidad del uso de cada insulina al final de cada tratamiento así como el grado de diferenciación adipocitaria en cada caso.

Se mantuvieron los tiempos de diferenciación de 10 días y la cadencia de aplicación de los tratamientos para homogeneizar y comparar los experimentos.

- **Determinación del grado de diferenciación celular. Tinción de rojo oleoso.**

El colorante rojo oleoso tiñe específicamente las gotas lipídicas y es utilizado como marcador del estado de diferenciación adipocitaria.

Las células se lavaron con una solución salina, se fijaron con formaldehído (4%) para después incubarse con la solución de rojo oleoso durante 30 minutos, pasados los cuales las gotas de lípidos se tiñen de rojo (fig 3.2). La cuantificación de estas gotas de grasa se hizo por medida de absorbancia a 520 nm tras solubilización del colorante incorporado a las células en etanol al 96%.



(A)

(B)

Figura 3.2. Células 3T3-L1 a día 10 .Células 3T3-L1 a día 10 tras inducción de la diferenciación. (A) Más del 95% de las células mostraron la morfología típica de adipocitos diferenciados. (B) Células incubadas con rojo oleoso; las gotas lipídicas aparecen teñidas en rojo.

- **Determinación de la capacidad antioxidante total (CAT).**

Al final del proceso de diferenciación se midió la CAT en el homogeneizado celular de los cultivos por el mismo método utilizado en el estudio clínico.

El Ensayo Antioxidante de Cayman (ELISA) mide la capacidad antioxidante total de una suma de componentes que incluyen vitaminas, proteínas, lípidos, glutatión, ácido úrico, etc. El ensayo se basa en la capacidad que los antioxidantes de la muestra tienen para inhibir la oxidación de ABTS® (2,2-Azino-di- [sulfonato 3-etilbenzotiazolina]) por metamioglobina. Los antioxidantes en la muestra causan la supresión de la absorbancia en un grado proporcional a su concentración. EL CV interensayo fue del 14%.

- **El análisis estadístico**

A menos que se indique lo contrario, todos los datos cuantitativos son presentados como medias \pm SD. El análisis de las diferencias entre los grupos de tratamiento se llevó a cabo mediante análisis de varianza (ANOVA). Comparaciones múltiples post hoc con el control se realizaron con el método Duncan. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

RESULTADOS (Objetivo 3)

3a) **Estudio clínico.**

A nivel basal , no hubo diferencias entre ambos grupos en las características clínicas ,metabólicas y en niveles de CAT (Tabla 3.1) .En la primera fase de intensificación de todos los pacientes (MDI/NPH → MDI/G) durante 6 meses de tratamiento con MDI/G (n=38), con un mayor número de autoanálisis ($p= 0.001$) y menor dosis diaria total de insulina ($p=0.04$), la HbA1c descendió 0.5% ($p=0.02$), mejoró la variabilidad glucémica ($p=0.04$), aumentó el tiempo en normoglucemia ($p<0.05$) el IMC ($p=0.01$) con disminución de las hipoglucemias graves ($p= 0.01$) .A pesar de todas estas mejoras metabólicas se produjo un descenso significativo de CAT ($2,3\pm 1,2$ vs $1,3\pm 0,5$ mM; $p= 0.001$). (Tabla 3.2) (Tabla 3.3).

Tras los 6 meses de la randomización (MDI /G vs ISCI) (Tabla 3.2) (Tabla 3.3) la HbA1c y CAT mejoran significativamente solo en el grupo ISCI (6m: HbA1c $7,8 \pm 0,7$ a 12 m: $7\pm 0,6$; $p=0.01$)(6m CAT 1.3 ± 0.35 a 12m 1.9 ± 0.58 ; $P=0.01$) alcanzando al final del estudio significativamente mejores niveles que en el grupo de MDI/G (CAT: MDI/G $1,48 \pm 0,84$ vs ISCI 1.94 ± 0.58 ; $p=0.03$; HbA1c: MDI/G $7.6\% \pm 0.9$ vs ISCI 7 ± 0.6 vs.; $p= 0.006$). Excepto en el número de autoanálisis/día ($p=0.01$) no se aprecian otras diferencias; no se aprecian correlaciones entre CAT y otras variables clínicas como duración de la diabetes, HbA1c, medidas de variabilidad glucémica (SD de datos de MCG, HBGI y LBGI) y dosis de insulina.

Este estudio randomizado entre dos propuestas de tratamiento intensivo insulínico demuestra globalmente que en pacientes con DM1 de larga evolución previamente optimizados, la terapia ISCI puede aportar beneficios adicionales tanto en HbA1c como en marcadores de estrés oxidativo, tanto intragrupo como intergrupo.

TABLA 3.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA.

	TOTAL N= 38	NPH-MDI/G N= 23	NPH-ISCI N= 15	p
Edad (años)	29.8±8.5	28±7	31±10	ns
Sexo (Hombre/Mujer)	21/ 24	15/15	6/9	ns
Años con diabetes diabetes	13±7	12.3±6	16±8	ns
Índice de masa Corporal (kg/m ²)	25±3.5	24.9± 3.7	26± 3.3	ns
Dosis diaria de insulina/kg	0.87 ±0.2	0.87 ±0.2	0.87 ±0.3	ns
Hipoglucemias leves/semana	3.04±3.4	3.03±3.6	3.07±3	ns
Hipoglucemias severas/ 6 meses	0.44±0.9	0.43±1.1	0.46±0.8	ns
Autotest/día	3 ±1.2	2.8 ±1	3.2 ±1.6	ns
HbA1c (%)	8.4±1.2	8.3±1.2	8.5±1.2	ns
Cetoacidosis (previa 6 meses)	2 casos	1	1	ns
Hospitalización (año anterior)	4 casos	2	2	ns
Retinopatía Preproliferativa	5 casos	4	1	ns
Retinopatía Proliferativa	7 casos	3	4	ns
Nefropatía Incipiente	3 casos	2	1	ns
Nefropatía Estabilizada	2 casos	2	0	ns
Hipoglucemias desconocida	2 casos	1	1	ns
Hipertensión	8 casos	6	2	ns
Tabaquismo	18/38	10/23	8/15	ns
CAT	2,2± 1	2,2±0,6	2,4±1,7	ns

TABLA 3.2. RESULTADOS EN LAS FASES DE HOMOGENIZACIÓN Y TRAS RANDOMIZACIÓN.MDI/NPH: Multidosis Con NPH y Lispro; MDI/ G: Multidosis con Glargina y Lispro; ISCI: Terapia con Infusor Subcutáneo de Insulina Lispro.

	BASAL MDI/NPH	6 MONTHS MDI/Glargin e	p	12 MONTHS MDI/Glargin	12 MONTHS CSII	p
N	38	38		23	15	
Body mass index	25.4±3.5	25.9±3.5	0.014	25.8±3.5	26.8±3.5	0.42
Basal insulin dose (IU/day)	41.8±16.4	36.8±15.7	0.001	34.7±12.5	34.34±18.66	0.9
Total insulin dose (IU/Kg/day)	0.87±0.29	0.80±0.25	0.049	0.77 ±0.24	0.78 ±0.21	0.9
HbA1c (%)	8.3±1.2	7.8±0.7	0.032	7.6±0.9	7±0.6*	0.03
HbA1c <7.5 %	33 %	36.8 %	0.7	52%		0.46
Self-tests / day	3±1.2	4.3±1.5	0.0001	3.21±1.4	4.75±1.7	0.008
Severe hypoglycaemia	0.44±0.9	0.050±0.2	0.014	0.05±0.2	0.29±1	0.08
CGMS						
Mean glycaemia	172.2±42	162±30	0.104	146.78±36 #	145±20	0.9
Standard deviation	66.9±14	59.4±16	0.05	58±13	65±24	0.2
% normoglicemia	15.8±10.9	23±18.4	0.03	50.7 ±18 #	50±13.6*	0.84
% hypoglycaemia	8.3±9.5	7.3±7.9	0.56	9.4±8.4	7.6±8	0.4
% hyperglycaemia	73.7±21.2	69.38±21.47	0.30	43±16.2 #	42±12*	0.88
LBGI	2.1± 2.3	1.8±1.8	0.42	2.74± 2.24	2.8±2.56	0.3
HBGI	9.7±5.6	8.1 ±4.5	0.32	6.8±4.6	5.4± 3*	0.06
DQOL	99.72±18.3	92.07±17.6	0.007	92.78 + 20.8	84.5±18*	0.2

#p<0.05 MDI/G 6M vs MDI/G12 M *; p<0.05 MDI/G 6 M vs CSII 12M;

TABLA 3. NIVELES DE HbA1C Y CAT DURANTE EL ESTUDIO.

	FASE HOMOGENEIZACIÓN			FASE RANDOMIZACIÓN		
	BASAL MDI/NPH	6 MESES MDI/Glargina	p	12 MESES MDI/Glargina	12 MESES ISCI	p
N	38	38		23	15	
HbA1c	8.3±1.2	7.8 ± 0.7	0.03	7,6 ±0,9 *	7 ±0,6 */**	0.003
CAT	2,3±1.2	1,3 ±0,5	0.001	1,48 ±0,84*	1,9 ±0,58 **	0,003

MDI/NPH: multidosis con NPH y Lispro; MDI/ G: multidosis con glargina y Lispro; ISCI: terapia con infusor subcutáneo de insulina y Lispro. CAT: capacidad antioxidante total. * $p < 0.05$ MDI/NPH vs 12M; ** $p < 0.05$ MDI/G 6 M vs 12M/ISCI.

2b) **Estudio in vitro. Resultados preliminares.** Al final de los experimentos los niveles de diferenciación adipocitaria fueron similares en todos los grupos. Los niveles de CAT obtenidos en adipocitos y medios de cultivo son significativamente distintos en función de las insulinas utilizadas ($p = 0,01$). Tomados de dos en dos, hay diferencias significativas entre las insulinas “lentas” (Glargina y NPH) y “rápidas” (Actrapid y Lispro) en cuanto a los niveles de CAT alcanzados en los experimentos. Fig. 3.3.

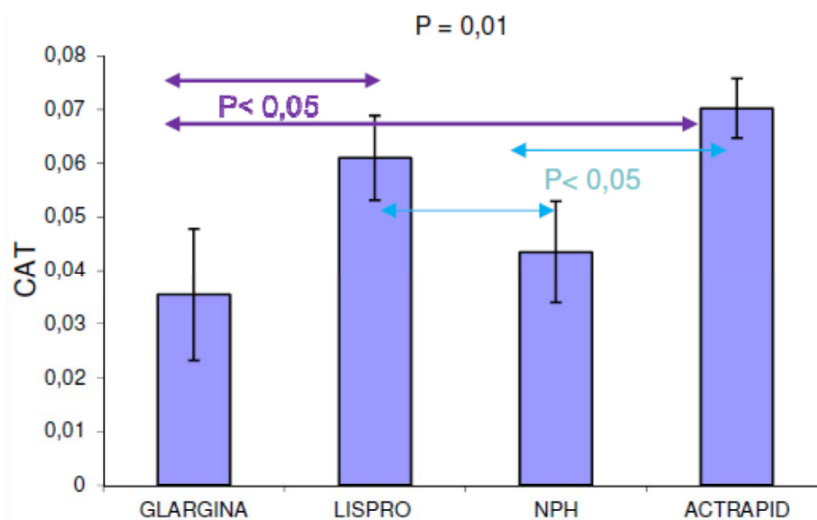


Fig. 3.3. Distintos niveles de CAT en adipocitos y medios de cultivo en función de las insulinas Glargina, Humalog, NPH y Actrapid utilizadas para la diferenciación de preadipocitos. Las barras representan las medias \pm SD de cuantificación de CAT.

DISCUSIÓN OBJETIVO 3

DISCUSIÓN DEL OBJETIVO 3.

Este estudio randomizado comparativo entre dos propuestas de tratamiento intensivo insulínico MDI/G vs ISCI comunica que en pacientes con DM1 de larga evolución previamente optimizados, la terapia ISCI puede aportar beneficios adicionales tanto en HbA1c como en marcadores de estrés oxidativo y de forma independiente. La reducción del 0,8 % (6 meses a 12 meses de MDI/G a ISCI) en la HbA1c puede tener significación clínica en cuanto que se puede asociar con aproximadamente una reducción del riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares del 40 % (DCCT , 1996). El impacto clínico a largo plazo del aumento de la CAT (respecto a la basal) es hasta el momento desconocido .

Siendo los niveles basales de CAT al inicio similares en ambos grupos de pacientes con DM 1 del estudio , los que se incorporaron a tratamiento intensivo con terapia ISCI, tras intensificación previa con MDI/G muestran mejoras en los niveles de CAT; .excepto en el número de autoanálisis/día ($p=0.01$) no se aprecian otras diferencias clínico-metabólicas significativas; tampoco se han obtenido correlaciones entre CAT y otras variables clínicas como duración de la diabetes , HbA1c y dosis de insulina . Estos hallazgos van en línea con el único estudio publicado que evalúa marcadores de oxidación en pacientes con diabetes tipo 1 y las dos opciones de tratamiento intensificado: MDI vs ISCI (*Berg J et al 1998*) . *Berg J et al 1998* comunicó que la mejora del control glucémico puede asociarse a una reducción del estrés oxidativo valorado por los niveles de hidroperóxidos lipídicos en pacientes con DM1 que recibían tratamiento intensificado con ISCI durante 2 años . En 30 pacientes con DM1 y microalbuminuria positiva, randomizados a 15 ISCI / 15 MDI y en seguimiento durante e 2 años, el nivel HbA1c fue menor al final del estudio en el grupo ISCI vs MDI (media [IC del 95%]) 8,6 (8.1 a 9.1) vs. 9,6 (9,0 a 10,3) %, respectivamente ($P < 0,002$). Siendo el nivel de hidroperóxidos de plasma similar en ambos grupos al inicio del estudio, fue significativamente menor al final del mismo (24 meses) en el grupo ISCI vs MDI. En el grupo ISCI, los niveles de hidroperóxidos descendieron en un 31% respecto al valor basal ($p < 0,001$), mientras que no hubo cambios en los niveles de hidroperóxidos en el grupo MDI. La media de los niveles de hidroperóxidos correlacionaron con la media de HbA1c durante el estudio y con los niveles de microalbuminuria pero no transversalmente. En este estudio, la asociación significativa entre la HbA1c media durante el estudio y los niveles medios de hidroperóxido apoyan la noción de que la hiperglucemia es importante para la generación de especies de oxígeno. *Berg J et al* no describen en su trabajo el tipo de insulinas utilizadas en cada grupo de intervención.

En nuestro trabajo , no se aprecian correlaciones entre CAT y otras variables clínicas importantes como son duración de la diabetes , HbA1c, variabilidad glucémica y la dosis de insulina . De forma similar se ha comunicado también en el trabajo de *Berg J et al 1998* donde no hubo relación transversal entre hidroperóxidos y la glucemia plasmática o la HbA1c, La no correlación de marcadores de oxidación de forma transversal con variables que miden control glucémico coincide con estudios previos tanto en Diabetes 1 (*Santi ni SA , 1997*) (*Colono N et al . 2014*) como en Diabetes 2 (*Tajaddini-Sarmadi J,et al .1995*) (*Nourooz-Zadeh J et al 1997*)

Por otra parte, estudios en pacientes con DM2 e ISCI durante 2 semanas comunicaron que no hubo cambios en parámetros de oxidación, medidas por las concentraciones de peróxidos lipídicos (*CHOI SB et al, 2000*) y los propios autores refieren que quizás estos resultados neutros tengan que ver con la escasa duración del estudio.

Paralelamente , Franklin VL et al , 2008 , han aportado información con marcadores considerados indirectos , comunicando como los pacientes tratados con tratamiento intensivo (tanto MDI como ISCI) vs tratamiento convencional tienen mejoras significativas en los niveles de E-selectina, que es un marcador endotelial cuyos niveles elevados se asocian a eventos cardiovasculares de forma independiente a los niveles de HbA1c. El grupo de tratamiento intensivo de su estudio (31 pacientes: 22 ISCI / 9 MDI /G) mostró mejora significativa en la respuesta vascular endotelial tambein de forma independiente a las mejoras del control glucémico , sugiriendo que la terapia intensiva puede modificar la disfunción endotelial por otras vías. Esto es consistente con los resultados del DCCT donde se sugirió que el tratamiento intensivo comparado con la terapia convencional confiere un beneficio adicional por encima de la mejoras en el control glicémico (*Schaumberg DA, et al 2005.*) .

Tras la hipótesis unificadora de *Brownlee M* , el estrés oxidativo originado tanto por la híper como por la hipoglucemia ha emergido como actor clave en la patogénesis de las complicaciones diabetológicas (*Brownlee M et al, 2001*). El estrés oxidativo a través de varios pasos intermedios, produce disfunciones endoteliales, que contribuyen a la génesis de las complicaciones diabéticas (*Ceriello Ae t al, 2005*). La disfunción endotelial se produce precozmente en los pacientes con diabetes 1 , antes incluso de la aparición de signos estructurales y clínicos de la aterosclerosis o de las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes (*Järvisalo MJ et al 2004*) (TP Singh et al 2003) (Babar GS et al 2011) .

Incluso en niños se han descrito disfunciones endoteliales de forma precoz. (Elhadd TA et al, 1999) (Kan F et al 2000) (McLaren M et al 1999). Khan F et al 2000 et al mostraron que estos cambios precoces en niños se pueden relacionar con el control glucémico y con la duración la diabetes. Sin embargo , algunos autores han comunicado en niños (Wiltshire et al) y adolescentes (Gökşen D et al , 2013) con diabetes 1 vs controles alteraciones en marcadores surrogados de arteriosclerosis precoz (cIMT, % FMD) sin correlaciones con el grado de control metabólico . Gökşen D et al, 2013 encuentran cierta correlación con el tiempo de evolución de la diabetes. Estos resultados parecen apuntar que a pesar del buen control metabólico, la disfunción endotelial puede empezar en estadios iniciales y de forma independiente al control metabólico .El eslabón intermedio podría ser el estrés oxidativo .

Desafortunadamente las metodologías comúnmente utilizadas para valorar el estrés oxidativo carecen de sensibilidad y especificidad además de que se dejan influenciar por factores externos; todo ello ha impedido que tengamos resultados definitivos en humanos y aunque muchas moléculas diferentes han reclamado su espacio como biomarcadores de estrés oxidativo, todavía no está claro cuáles de ellas son fiables en la predicción de enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo

Mientras que en diabetes tipo 2, un aumento del estrés oxidativo se ha demostrado de forma consistente (Golbidi S et al 2012) utilizando diferentes marcadores (VanderJagt DJ, 2001), en pacientes con diabetes tipo 1 se ha descrito tanto un incremento de estrés oxidativo (Marra G et al, 2002) (Laaksonen DE et al 1998) (Dominguez C et al 1998) (Francescato M, 2014) como similares niveles del mismo (El Boghdady NA et al 2012; VanderJagt DJ et al 2001; Vessby J et al 2002) comparados con controles sanos.

Los resultados dispares en algunos estudios pueden justificarse por los distintos marcadores evaluados e incluso por las distintas formas de medirlo. Al investigar el estrés oxidativo ¿cuáles serían los biomarcadores más apropiados? ¿Cuál sería la mejor metodología para medirlos? Aunque algunas especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno (ERONS) pueden detectarse directamente, en la actualidad los métodos disponibles no son aplicables a los estudios clínicos debido a la inestabilidad de estas moléculas. Generalmente, los ERONS auténticos, como el superóxido, NO o el peroxinitrito, son demasiado reactivos y / o tienen una vida media muy corta, incluso mucho más corta que 1 s. Por lo tanto, tales moléculas no pueden ser aisladas o medirse directamente en células, tejidos y fluidos corporales. Por otra parte, los productos moleculares formados a partir de la reacción de ERONS con diversas biomoléculas son generalmente más estables en sí que los ERONS. Por lo tanto, en la mayoría de los casos, estos ERONS se han rastreado por la medición de sus productos de oxidación finales (por ejemplo, malondialdehído (MDA), 3-nitrotirosina, carbonilos proteicos o antioxidantes (por ejemplo, tioles, enzimas anti-oxidantes). Se asume generalmente que un aumento en la carga de ERONS se refleja en una disminución de los niveles de anti-oxidantes y viceversa. (Dalle-Donn I et al, 2006). El marcador ideal de oxidación no existe. Ante esta dificultad algunos autores, como nosotros hemos hecho en nuestro estudio, se decantan por elegir marcadores que pueden ser medidos de forma simple y económica mediante espectrofotometría.

Varios inconvenientes pueden afectar tales mediciones de CAT que hemos descartado durante el estudio como son la insuficiencia renal crónica o la hiperuricemia o la ingesta de suplementos nutricionales antioxidantes.

En RESUMEN, los pacientes con diabetes tipo 1 tienen marcadores de disfunción endotelial precoz respecto a los controles sanos. Con tratamiento intensivo algunos autores han señalado la mejora significativa en la respuesta vascular endotelial. En ambos casos se han descrito sin relación con el control glucémico. De las revisiones efectuadas, no se ha demostrado una diferencia en mejora de disfunción endotelial entre los tratamientos intensivos MDI/G vs ISCI

Los mecanismos del daño endotelial en diabetes son incompletamente entendidos en este momento, pero parece improbable que los niveles de glucemia sean el único factor implicado. La insulina modula la función endotelial incluyendo la reactividad endotelial, procesos trombocitos y la inflamación. De esta manera el tratamiento intensivo puede conferir sus ventajas liberando un perfil de insulina más fisiológico junto con la reducción de las excursiones glucémicas. Algunos autores apuntan a que futuras investigaciones deberían tener

como objetivo determinar si la función vascular se ve influenciada por el mecanismo en que la insulina es administrada. Nosotros aportamos un par de cuestiones más a este escenario. ¿Es influenciado el estrés oxidativo por la forma en que la insulina es suministrada? y ¿Tienen todas los tipos de insulina similar impacto en el estrés oxidativo? De nuestro estudio preliminar “in vitro” podemos inferir que no se comportan todas las insulinas de la misma forma en cuanto a niveles de estrés oxidativo, existiendo diferencias significativas entre las insulinas “lentas” y “rápidas” que pueden justificar las diferencias analizadas en niveles de CAT entre ISCI y MDI/G. El descenso significativo de CAT al pasar de MDI/NPH a MDI/G a pesar de mejorar el control metabólico no queda justificado y podría apuntar a que las interacciones entre las insulinas utilizadas también puedan desempeñar un papel. Estudios longitudinales son necesarios para determinar si estas mejoras en los marcadores de la actividad antioxidante (con una evaluación simultánea de la función endotelial) se mantienen en el tiempo y si se traducen en una reducción en el desarrollo de las complicaciones micro-macrovasculares de la diabetes.

En conclusión, nuestros hallazgos sugieren que el tratamiento intensivo con terapia ISCI frente al tratamiento intensivo MDI /G. puede mejorar el control metabólico y los parámetros de estrés oxidativo de forma independiente. Aunque no se ha demostrado aún científicamente una diferencia en la mejora de disfunción endotelial entre MDI/G vs terapia ISCI, esta mejora del estrés oxidativo podría ser el intermediario en la mejora de la disfunción endotelial que podría impactar a largo plazo en la mortalidad cardiovascular de las personas con diabetes 1. Las mejoras en marcadores vasculares parecen ocurrir en algunos trabajos independientemente de las mejoras en el control glucémico, lo que sugiere que el tratamiento intensivo produce una protección vascular adicional, posiblemente mediante la entrega de un perfil de insulina más fisiológico, con reducción de la excursiones de la glucemia; sin olvidar que la insulina es un vasodilatador con potente efectos anti-inflamatorios. Nuestro estudio “in vitro” preliminar parece apuntar a que hay diferencias significativas entre la insulinas utilizadas en cuanto a impacto en estrés oxidativo con una mayor CAT promovida por las denominadas “rápidas”.

En cuanto a la influencia que pueden tener los distintos tipos de insulina en el estrés oxidativo de las personas con diabetes 1 o en estudios in vitro no hemos encontrado estudios que lo aborden.. El estudio aquí presentado forma parte de un primer acercamiento que precisará otros diseños experimentales adecuados para su confirmación.

La utilización de técnicas de alto rendimiento para la caracterización proteómica junto a la evaluación de la oxidación de las proteínas mitocondriales de células aisladas de pacientes con diabetes tipo 1 con distintas propuestas de tratamiento intensivo insulínico y su comparación con controles podría ayudar a confirmar estos hallazgos.

Estos datos globalmente, sumado al concepto de memoria metabólica, si se confirman podrían apoyar la introducción temprana de la terapia intensiva con ISCI en las personas con diabetes 1 por su impacto tanto en el control glucémico como en estrés oxidativo, dos variables no totalmente relacionadas que parecen actuar de forma independiente a nivel

vascular. La terapia ISCI con la mejora de ambos factores podría mejorar así los fenómenos endoteliales y podría aportar importantes ventajas para la salud cardiovascular de estos pacientes.

Con este tercer y último estudio se confirma la hipótesis inicial tercera de que las personas con DM1, pueden alcanzar mejores resultados en estrés oxidativo con tratamiento ISCI vs MDI con análogos de rápida y lenta.

Se abren nuevas áreas de investigación con los estudios in vitro que apuntan a que no todas las insulinas son iguales en cuanto a su relación con el o estrés oxidativo.

CONCLUSIONES DEL OBJETIVO 3.

- Mediante el Estudio Clínico , se muestra que los pacientes en tratamiento intensivo en terapia ISCI frente a MDI/G significativamente mejoran de forma independiente tanto el control metabólico medido por HbA1c como el estrés oxidativo medido por CAT, por lo que esta alternativa terapéutica podría tener un impacto superior como tratamiento intensivo en el pronóstico cardiovascular de las personas con diabetes 1.
- Posteriores estudios que utilicen un mayor número de pacientes junto a más marcadores de estrés oxidativo en el escenario de estudios comparativos transversales y prospectivos tendrán que confirmar estos hallazgos. El impacto a largo plazo de estos hallazgos en mortalidad cardiovascular también precisara de los diseños experimentales y clínicos adecuados.
- Nuestros estudios preliminares “in vitro “aquí presentados con cultivos de pre-adipocitos incubados con los distintos tipos de insulinas utilizados en el estudio clínico apuntan a que estas pueden diferir en su impacto en CAT a nivel celular. Estas observaciones no obstante requieren replicación en futuros estudios de confirmación.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Objetivo 1. –

Con un diseño aleatorizado, en personas con Diabetes tipo 1 en tratamiento intensivo insulínico previamente optimizado, al comparar el tratamiento con multidosis de Insulina utilizando análogos de rápida y lenta (MDI / Glargina) frente al tratamiento con terapia ISCI en un seguimiento prolongado de 6 meses encontramos:

- *Mejor HbA1c con la terapia ISCI frente MDI / Glargina, sin empeoramiento de otras variables metabólicas (peso, hipoglucemias leves y graves, variabilidad glucémica) ni de la calidad de vida. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio aleatorizado en pacientes adultos con diabetes 1 previamente intensificados y sin criterios de terapia ISCI que ha comunicado estos resultados.*
- *La mejora en calidad de vida a nivel intra-individual en pacientes al pasar de MDI/G a terapia ISCI permite intuir que la terapia ISCI puede ir más allá que la terapia MDI/G en cuanto a resultados de calidad de vida, siendo el tamaño muestral del estudio limitante a la hora de sacar diferencias inter-individuales y conclusiones más amplias.*
- *Se necesitan otros estudios y diseños para definir el impacto en hipoglucemias leves y graves, variabilidad de la glucemia, y en calidad de vida así como establecer perfiles de pacientes que se beneficiarían de esta terapia, y determinar las indicaciones más coste-efectivas para esta alternativa terapéutica de insulino terapia intensiva*

Objetivo 2. –

El análisis de la evolución de 100 pacientes tratados con terapia ISCI a largo plazo, durante más de 5 años permite obtener datos adicionales que complementan la información aportada por los estudios transversales y los ensayos clínicos.

- *El análisis retrospectivo del seguimiento de 100 pacientes con criterios clínicos de indicación de terapia ISCI, tratados con terapia ISCI a largo plazo, durante más de 5 años muestra, en la práctica clínica, que la terapia ISCI en adultos se asocia a largo plazo con una menor HbA1c, menor variabilidad glicémica y mejoría de la satisfacción con el tratamiento, sin cambios en hipoglucemias. La mejora en la satisfacción con el tratamiento se produce sobre todo en el grupo*

de pacientes con diabetes inestable o HbA1c elevada. Esta mejora es mayor durante los primeros años, se reduce con el tiempo y correlaciona con los respectivos niveles basales.

- *Los cambios producidos a los 6 meses de estas variables correlacionan con los resultados a los 5 años, con lo que nuestro programa de terapia ISCI tendrá que intensificarse durante los 6 primeros meses para obtener las mayores ganancias en estos ítems.*
- *La progresiva ganancia ponderal asociada al tratamiento intensivo insulínico a la luz de los recientes datos derivados del DCCT /EDIC de su impacto a nivel vascular debe intentar minimizarse con estrategias preventivas adecuadas.*
- *Específicamente en los pacientes que iniciaron el tratamiento por hipoglucemias de repetición la terapia ISCI disminuyó significativamente el número de las hipoglucemias severas en un 84 %.*
- *El descenso originado en HbA1c en el grupo de indicación de terapia ISCI por diabetes inestable o HbA1c elevada, así como en hipoglucemias graves de repetición en el grupo con dicho criterio de indicación, podemos inferir que esta terapia implementada en nuestra Unidad de Diabetes, en el pool de pacientes seleccionados podría ser coste-efectiva.*
- *Estos resultados indican también que se necesitan estrategias para prolongar los mayores efectos integrados iniciales en terapia ISCI y se necesitan más estudios para determinar si estos efectos difieren según la región geográfica o centros de referencia y si persisten por periodos superiores a un seguimiento de 5 años.*

Objetivo 3. –

- *Mediante el estudio 3 , se muestra que los pacientes en tratamiento intensivo en terapia ISCI frente a MDI/G significativamente mejoran de forma independiente tanto el control metabólico medido por HbA1c como el estrés oxidativo medido por CAT, por lo que esta alternativa terapéutica podría tener un impacto superior como tratamiento intensivo en el pronóstico cardiovascular de las personas con diabetes 1.*
- *Posteriores estudios que utilicen un mayor número de pacientes junto a más marcadores de estrés oxidativo en el escenario de estudios comparativos transversales y prospectivos tendrán que confirmar estos hallazgos. El*

impacto a largo plazo de estos hallazgos en mortalidad cardiovascular también precisara de los diseños experimentales y clínicos adecuados.

- *Nuestros estudios preliminares “in vitro “aquí presentados con cultivos de pre- adipocitos incubados con los distintos tipos de insulinas utilizados en el estudio clínico apuntan a que estas pueden diferir en su impacto en CAT a nivel celular. Estas observaciones no obstante requieren replicación en futuros estudios de confirmación.*

CONCLUSION FINAL.

- *Algunos datos presentados en esta memoria de proyecto de tesis, podrían apoyar la introducción temprana de terapia intensiva con ISCI en las personas con diabetes 1 por su impacto tanto en calidad de vida , control glucémico , como en estrés oxidativo ; estas dos últimas dianas terapéuticas no están totalmente relacionadas y podrían actuar de forma independiente a nivel vascular. La terapia ISCI con la mejora de ambos factores podría mejorar los fenómenos endoteliales y traducirse en importantes ventajas para la salud cardiovascular de las personas con Diabetes 1 a largo plazo.*

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFIA

Aberle I, Zimprich D, Bach-Kliegel B, Fischer C, Gorny M, Kliegel A, Langer K, Kliegel M. Continuous subcutaneous insulin infusion leads to immediate, stable and long-term changes in metabolic control. *Diabetes Obes Metab*. 2008 Apr;10(4):329-35.

ADA Recommendations. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl.1):S8-S16.

Aljada A, Ghanim H, Saadeh R, Dandona P (2001) Insulin inhibits NFkappa B and MCP-1 expression in human aortic endothelial cells. *J Clin Endocrinol Metab* 86:450-453.

Alzahrani SH, Ajjan RA: Coagulation and fibrinolysis in diabetes. *Diab VascDis Res* 2010, 7:260-273).

American Diabetes Association Working Group on Hypoglycemia. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1245-1249.

American Diabetes Association. Children and adolescents. *Diabetes Care* 2015; 38 (Suppl.):S70-S76.

American Diabetes Association. Standards of care in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(Suppl 1): S15-S35.

Ampudia-Blasco F.J., Parramón Ponz M. Consejos prácticos para la vida diaria con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI): ventajas de la determinación de la cetonemia capilar. *Av. Diabetol*. 2005. 21(1):44-51 Vol.21 N.1 Enero-Marzo 2005.

Arufe MC, Lu M, Lin RY. Differentiation of murine embryonic stem cells to thyrocytes requires insulin and insulin-like growth factor-1. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 381: 264-70.

Ashwell SG, Gebbie J, Home PD. Optimal timing of injections of once daily insulin glargine in people with Type 1 diabetes using insulin lispro at meal-times. *Diabet Med* 2006; 23: 46-52.

Ashwell SG, Mdclare Bradley, James W. Stephens, Mselke Witthaus, Philip D. Home, Treatment Satisfaction and Quality of Life With Insulin Glargine Plus Insulin Lispro Compared With NPH Insulin Plus Unmodified Human Insulin in Individuals With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 31:1112-1117, 2008.

Atlantis, E., Goldney, R.D., Eckert, K.A., Taylor, A.W. & Phillips, P. (2011). Trends in health-related quality of life and health service use associated with comorbid diabetes and major depression in South Austria, 1998-2008. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, doi: 10.1007/s00127-011-0394-4.

Babar GS, Zidan H, Widlansky ME, Das E, Hoffmann RG, Daoud M, la función endotelial Alemzadeh R. Deterioro en niños preadolescentes con diabetes tipo 1. *Diabetes Care* 2011; 34: 681-685).

Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas: 1922. *Indian J Med Res* 2007;125:251-266.

Barnard K D, Lloyd C E, Skinner T C. Systematic literature review: quality of life associated with insulin pump use in type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 2007; 24(6): 607-617.

Barrio Castellano R, Martín Vaquero P. ISCI: infusión subcutánea de insulina IN "Tecnologías aplicadas a la diabetes" Biblioteca de la SED. 2009.

Basarici I, Altekin RE, Demir I, Yilmaz H. Associations of isoprostanes-related oxidative stress with surrogate subclinical indices and angiographic measures of atherosclerosis. *Coron Artery Dis* 2007; 18: 615–620.

Bashan N., J. Kovsan, I. Kachko, H. Ovadia, and A. Rudich, "Positive and negative regulation of insulin signaling by reactive oxygen and nitrogen species," *Physiological Reviews*, vol. 89, no. 1, pp. 27–71, 2009.

Batajoo RJ, Messina CR, Wilson TA. Long-term efficacy of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 4:127–131. (2012).

Battelino T, Rodríguez H, et al. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:1653–1662.

Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 1999; 48: 19.

Baynes JW: Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 40:405–412, 1991.

Bazzano LA, Li TY, Joshipura KJ, Hu FB. Intake of fruit, vegetables, and fruit juices and risk of diabetes in women. *Diabetes Care* 2008; 31: 1311–1317.

Bending JJ, Pickup JC, Keen H. Frequency of diabetic ketoacidosis and hypoglycemic coma during treatment with continuous subcutaneous insulin infusion. Audit of medical care. *Am J Med* 1985; 79:685–691.

Berg TJ, Mdjaffar Nourooz-Zadeh, Phd Simon P. Wolff, Ma, Dphil Thansj. Tritschler, Phd Hans-Jacob Bangstad, Md, Phd Kristian F. Hanssen, Hydroperoxides in Plasma Are Reduced by Intensified Insulin Treatment. *DIABETES CARE* (1998), 21(8).

Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al.; STAR 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363: 311–320.

Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK et al., ASPIRE In-Home Study Group. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013; 369: 224–232.

Berthe E, Lireux B, Coffin C, et al. Effectiveness of intensive insulin therapy by multiple daily injections and continuous subcutaneous infusion: a comparison study in type 2 diabetes with conventional insulin regimen failure. *Horm Metab Res* 2007; 39: 224–229.

Berthe, E. *et al.* Effectiveness of intensive insulin therapy by multiple daily injections and continuous subcutaneous insulin infusion: a comparison study in type 2 diabetes with conventional insulin regimen failure. *Horm. Metab. Res.* 39, 224–229 (2007).

Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 297: 842–857.

Blann AD, McCollum CN, Lip GY (2002) Relationship between plasma markers of endothelial cell integrity and the Framingham cardiovascular disease risk-factor scores in apparently healthy individuals. *Blood Coagul Fibrinolysis* 13:513–518.

Bleys J, Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Appel LJ, Guallar E. Vitamin-mineral supplementation and the progression of atherosclerosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 880–887.

Blumer I, Edelman SV, Hirsch IB. Insulin-pump therapy for type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2012 Jul 26; 367(4):383.

Bode B, Weinstein R, Bell D *et al.* Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: A randomized study in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 439–444.

Bode B.W., Sabbah H.T., Gross T.M., Fredrickson L.P., Davidson P.C., Diabetes management in the new millennium using insulin pump therapy, *Diabetes Metab. Res. Rev.* 18(Suppl. 1) (2002) 14–20.
Bode BW, Insulin pump use in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12 Suppl 1: S17–S21.
Bode BW, Steed RD, Davidson PC. Reduction in Severe Hypoglycemia With Long-Term Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in Type I Diabetes. *Diabetes Care* Número: Volume 19(4), April 1996, pp 324–327.

Bode BW, Tamborlane WW, Davidson PC: Insulin pump therapy in the 21 century. *Postgrad Med* 2002; 11:69–77.

Bode BW. Comparison of pharmacokinetic properties, physicochemical stability, and pump compatibility of 3 rapid-acting insulin analogues—aspart, lispro, and glulisine. *Endocr Pract* 2011; 17: 271–280.

Bode BW. Use of rapid-acting insulin analogues in the treatment of patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: insulin pump therapy versus multiple daily injections. *Clin Ther.* 2007, 29: S135–44.

Bode, Bruce W., Dennis R.; Davidson, Paul C. Reduction in Severe Hypoglycemia With Long-Term Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in Type I Diabetes. *Diabetes Care* Número: Volume 19(4), April 1996, pp 324–327.

Bolli G, Capani F, Home PD, *et al.*: Comparison of a multiple daily injection regimen with once daily insulin glargine basal insulin and meal time lispro, to continuous subcutaneous insulin infusion: a randomised, open, parallel study. *Diabetes* 2004; 53:107.

Bolli GB, Kerr D, Thomas R et al. Comparison of a multiple daily insulin injection regimen (basal once-daily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) in type 1 diabetes: a randomized open parallel multicenter study. *Diabetes Care* 2009; 32: 1170–1176.

Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432–1437.

Bots ML, Witteman JC, Grobbee DE. Carotid intima-media wall thickness in elderly women with and without atherosclerosis of the abdominal aorta. *Atherosclerosis* 1993; 102:99–105.

Boyd JD, Jackson RL, Allen JH. Avoidance of degenerative lesions in diabetes mellitus. *JAMA* 1942; 118: 694.

Bradley C: Importance of differentiating health status from quality of life. *Lancet* 357: 7–8, 2001
Bravi MC, Armiento A, Laurenti O et al (2006) Insulin decreases intracellular oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 55:691–695.

Brownlee M., “The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism,” *Diabetes*, vol. 54, no. 6, pp. 1615–1625, 2005).

Bruttomesso D, Costa S, Baritussio A. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) 30 years later: still the best option for insulin therapy. *Diabet Metab Res Rev* 2009; 25: 99–111.

Bruttomesso D, Crazzolara D, Maran A, et al. In Type 1 diabetic patients with good glycaemic control, blood glucose variability is lower during continuous subcutaneous insulin infusion than during multiple daily injections with insulin glargine. *Diabet Med* 2008;25:326–332.

Bruttomesso D, Pianta A, Crazzolara D, Scadaferri E, Lora L, Guarneri G et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in the Veneto region: efficacy, acceptability and quality of life. *Diabet Med* 2002; 19: 628–634.

Bruttomesso D, Crazzolara D, Maran A, Costa S, Dal Pos M, Girelli A, Lepore G, Aragona M, Lori E, Valentini U, Del Prato S, Tiengo A, Buhr A, Trevisan R, Baritussio A. In Type 1 diabetic patients with good glycaemic control, blood glucose variability is lower during continuous subcutaneous insulin infusion than during multiple daily injections with insulin glargine. *Diabet Med* 25: 326–332, 2008.

Bryant W, Greenfield JR, Chisholm DJ, Campbell LV. Diabetes guidelines: easier to preach than practice? *Med J Aust* 2006; 185:305–9.

Buckingham B, Chase HP, Dassau E et al. Prevention of nocturnal hypoglycemia using predictive alarm algorithms and insulin pump suspension. *Diabetes Care* 2010 ; 33: 1013–1017.

Campbell MS, Schatz DA, Chen V, et al. ; T1D Exchange Clinic Network. A contrast between children and adolescents with excellent and poor control: the T1D Exchange clinic registry experience. *Pediatr Diabetes* 2014; 15: 110–117.

Carlsson B-M, Atvall S, Clements M, Grumpey SR, Pivodic A, Sternemalm L et al. Insulin pump – long-term effects on glycemic control: an observational study at 10 diabetes clinics in Sweden. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15: 302–307.

Carreira M., Anarte M.T, Ruiz de Adana M.S., Caballero F.F., Machado A., Domínguez-López M., et al. (2010). Depresión en diabetes mellitus tipo 1 y factores asociados, *Medicina Clínica*, 135 (4), 151-155.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Measuring Healthy Days: Population Assessment of Health-Related Quality of Life. Atlanta, GA: CDC; 2000.

Ceolotto G, Bevilacqua M, Papparella I et al (2004) Insulin generates free radicals by an NAD(P)H, phosphatidylinositol 3'-kinase-dependent mechanism in human skin fibroblasts ex vivo. *Diabetes* 53:1344–1351.

Ceolotto G, Bevilacqua M, Papparella I et al (2004) Insulin generates free radicals by an NAD(P)H, phosphatidylinositol 3'-kinase-dependent mechanism in human skin fibroblasts ex vivo. *Diabetes* 53:1344–1351

Ceriello A, Esposito K, Testa R, Bonfigli AR, Marra M, Giugliano D. The possible protective role of glucagon-like peptide 1 on endothelium during the meal and evidence for an “endothelial resistance” to glucagon-like peptide 1 in diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:697–702.

Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes* 2005, 54:1–7.

Ceriello A., A. Novials, E. Ortega, S Canivell, L La Sala, G Pujadas, K Esposito, D Giugliano, S Genovese, Glucagon-Like Peptide 1 Reduces Endothelial Dysfunction, Inflammation, and Oxidative Stress Induced by Both Hyperglycemia and Hypoglycemia in Type 1 Diabetes 2013 *Diabetes Care*, 36.

Ceriello A., K. Esposito, M. Ihnat, J. Thorpe, D. Giugliano. Effect of acute hyperglycaemia, long-term glycaemic control and insulin on endothelial dysfunction and inflammation in type 1 diabetic patients with different characteristics *Diabet Med*, 27 (2010), pp. 911-917.

Ceriello A., Ihnat M. Oxidative stress is, convincingly, the mediator of the dangerous effects of glucose variability *Diabet Med*, 27 (2010b) .

Ceriello A. Hyperglycaemia and the vessel wall: the pathophysiological aspects on the atherosclerotic burden in patients with diabetes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17(Suppl 1):S15–S19.

Ceriello A: New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a "causal" antioxidant therapy. *Diabetes Care* 2003, 26:1589–1596.13.

Ceriello A: Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes* 2005, 54:1–7.

Clegg JP, Wery E, Karamalis M, Pokorski J, Mlynarski W, Valentine WJ. Health economic analysis of continuous subcutaneous insulin infusion compared to multiple daily injections for the treatment of type 1 diabetes in Poland. *Value Health* 2008; 11:A336.

Clements M, Viktorija Matuleviciene, Stig Attvall, Magnus Ekelund, Aldina Pivodic, Sofia Dahlqvist, Martin Fahlenm, Borje Haraldsson, and Marcus Lind Predicting the Effectiveness of Insulin Pump Therapy on Glycemic Control in Clinical Practice: A Retrospective Study of Patients with Type 1 Diabetes from 10 Outpatient Diabetes Clinics in Sweden over 5 Years. *Diabetes Technology & Therapeutics*. Volume 17, Number 1, 2015.

Cohen N, Minshall ME, Sharon-Nash L, Zakrzewska K, Valentine WJ, Palmer AJ. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin: economic comparison in adult and adolescent type 1 diabetes mellitus in Australia. *Pharmacoeconomics* 2007; 25: 881–897.

Cohen N., Hong E, Van Drie C., Balkau B, and Shaw J. Long-Term Metabolic Effects of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy in Type 1 Diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*. July 2013, Vol. 15, No. 7: 544–549.

Colomo N, Tapia MJ, Vallejo MR, García-Torres F, Rubio-Martín E, Caballero FF, Jiménez JM, Pelaez MJ, Gómez AM, Sánchez I, López-Siguero JP, Soriguer F, Ruiz de Adana MS. [Glycemic variability and oxidative stress in children, with type 1 diabetes attending a summer camp]. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 81(3):174–80.

Colquitt J, Royle P, Waugh N. Are analogue insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis. *Diabet Med* 2003; 20: 863–866.

Colquitt JL, Green C, Sidhu MK, Hartwell D, Waugh N. Clinical and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes. *Health Technol Assess* 2004; 8: iii, 1–171.

Conget Donlo I, Serrano Contreras D, Rodríguez Barrios JM, Levy Mizrahi I, Castell Abat C, Roze S. [Cost-utility analysis of insulin pumps compared to multiple daily doses of insulin in patients with type 1 diabetes mellitus in Spain]. *Rev Esp Salud Pública* 2006; 80: 679–695.

Conget I. Posibles causas de la infrautilización de la infusión subcutánea continua de insulina en España. *Av Diabetol*. 2013; 29(1):1–3.

Conget I, Castaneda J, Petrovski G, Guerci B, Racault AS, Reznik Y, Cohen O, Runzis S, de Portu S, Aronson R. The Impact of Insulin Pump Therapy on Glycemic Profiles in Patients with Type 2 Diabetes: Data from the OpT2mise Study. *Diabetes Technol Ther*. 2015 Aug 4. [Epub ahead of print]

Constantino MI, Molyneaux L, Limacher-Gisler F, et al: Long-Term Complications and Mortality in Young-Onset Diabetes: Type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013.

Conway B, Costacou T and Orchard T. Is glycaemia or insulin dose the stronger risk factor for coronary artery disease in type 1 diabetes?. *Diabetes & Vascular Disease Research* 6(4) 223–230 2009.

Costacou T, Evans P., Schafer P, Orchard M, Oxidative Stress and Response in Relation to Coronary Artery Disease in Type 1 Diabetes. *DIABETES CARE*, VOLUME 36, NOVEMBER 2013.

Costacou T, Lopes-Virella MF, Zgibor JC, et al.;The Pittsburgh Epidemiology of DiabetesComplications Study. Markers of endothelialdysfunction in theprediction of coronary arterydisease in type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*2005; 19: 183–193.

Cracowski JL, Durand T, Bessard G.Isoprostanes as a biomarker of lipid peroxidationin humans: physiology, pharmacologyand clinical implications. *TrendsPharmacol Sci* 2002; 23:360–366.

Cukierman-Yaffe T, Konvalina N, Cohen O. Key elements for successful intensive insulin pump therapy in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011; 92:69---73.6.

Cummins E, Royle P, Snaith A, Greene A, Robertson L, McIntyreL, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness ofcontinuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: Systematic review and economic evaluation.*Health Technol Assess.*2010;14:1---181.

Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al.Association of coronary heart disease incidencewith carotid arterial wall thickness and majorrisk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities(ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 483–494.

Chantelau E, Schiffers T, Schutze J, Hansen B. Effect of patient selected intensive insulin therapy on quality of life. *Patient Educ Counsel* 1997; 30: 167–173.

Cherubini V, Gesuita R, Bonfanti R et al., VIPKIDS Study Group. Health-related quality of life and treatment preferences in adolescents with type 1 diabetes. The VIPKIDS study. *Acta Diabetol* 2014; 51: 43–51.

Chico A y grupo de Nuevas tecnologías de la SED: Guía rápida ISCI Grupo de Trabajo de Nuevas Tecnologías de la Sociedad Española de Diabetes. Edita: © 2007 Sociedad Española de Diabetes (SED) Primera Re-edición. Revisada y actualizada. 2012 Realiza y maqueta: PardeDós Depósito Legal: M-38312-2012.

Chimenti EM, de la Morena LH, VaqueroPM, Saez-de-Ibarra L, Dominguez MG, Sanchez LF. Assessing glycaemic variability ywith continuous glucose monitoring system before and after continuous subcutaneous insulin infusion in people with Type 1 diabetes. *Diabetes Res ClinPract* 2010; 90: e57–e59.

Choi SB, Choi EK, Yu JG, Choi MK, Ann SH, Park S. The effect ofcontinuous subcutaneous insulin infusion therapy on oxidativestress in Korean type 2 diabetic patients. *Korean J Intern Med* 2000; 58:547–54.

Choi SB, Choi EK, Yu JG, Choi MK, Ann SH, Park S. The effect ofcontinuous subcutaneous insulin infusion therapy on oxidativestress in Korean type 2 diabetic patients. *Korean J Intern Med* 2000; 58:547–54.

Choi, Y.J., Lee, M.S., An, S.Y., Kim, T.H., Han, S.J., Kim, H.J., et al., (2011). The relationship between diabetes mellitus and health-related quality of life in Korean adults: The fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2007–2009). *Diabetes and Metabolism Journal*, 35, 587-594.

Chong EW, Wong TY, Kreis AJ, Simpson JA, Guymer RH. Dietary antioxidants and primary prevention of age related macular degeneration: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 335: 755.

Cook CB, Beer KA, Seifert KM, Boyle ME, Mackey PA, Castro JC. Transitioning insulin pump therapy from the outpatient to the inpatient setting: A review of 6 years' experience with 253 cases. *J Diabetes Sci Technol*. 2012; 6: 995-1002.

DAFNE Study Group. Training and flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ*. 2002 Oct 5; 325(7367):746.

Dai Q, Borenstein AR, Wu Y, Jackson JC, Larson EB. Fruit and vegetable juices and Alzheimer's disease: the Kame project. *Am J Med* 2006; 119: 751-759.

Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem* 2006; 52: 601-623.

Dandona P, Aljada A, Mohanty P et al (2001) Insulin inhibits intranuclear nuclear factor kappa B and stimulates Ikappa B in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect? *J Clin Endocrinol Metab* 86:3257-3265.

Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, Mohanty P. Effect of hyperglycaemia and insulin in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2007; 99:12H-8H.

Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, Mohanty P. Insulin as an anti-inflammatory and antiatherogenic modulator. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(Suppl. S):S14-20.

Davidov E, Breitscheidel L, Clouth J, Reips M, Happich M. Diabetic retinopathy and health-related quality of life. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009 Feb; 247(2):267-72. doi: 10.1007/s00417-008-0960-y. Epub 2008 Oct 17.

DCCT Research Group. Weight gain associated with intensive therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 1988; 11: 567-573.

DCCT research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329: 977-986.

DCCT (1988). Reliability and validity of a diabetes quality-of-life measure for the diabetes control and complications trial (DCCT). *Diabetes Care*, 11(9), 725-732.

DCCT. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. *NEJM* Vol 25, 353, 2005.

Debaty I, Halimi S, Quesada JL, Baudrant M, Allenet B, Benhamou PY. A prospective study of quality of life in 77 type 1 diabetic patients 12 months after a hospital therapeutic educational programme. *Diabetes Metab*. 2008 Nov; 34(5):507-13.

Delamater AM, Jacobson AM, Anderson B, Cox D, Fisher L, Lustman P et al. Psychosocial therapies in diabetes. Report of the Psychosocial Therapies Working Group. *Diabetes Care*, 24 (7), 1286-1292.

Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V: Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care* 2010, 33:1389–1394.

Devaraj S, Glaser N, Griffen S, Wang-Polagruto J, Miguelino E, Jialal I. Increased monocytic activity and biomarkers of inflammation in patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 774–779.

DeVries JH, Snoek FJ, Kostense PJ, Masurel N, Heine RJ. A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion and intensive injection therapy in type 1 diabetes for patients with longstanding poor glycemic control. *Diabetes Care* 2002; 25: 2074–2080.

Di Bartolo P, Pellicano F, Scaramuzza A et al. Better postprandial glucose stability during continuous subcutaneous infusion with insulin aspart compared with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10: 495–498.

Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30; 329(14):977-86.

Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994; 125:177–188.

Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 408–416.

Dickerson, F., Wohlheiter, K., Medoff, D., Fang, L., Kreyenbuhl, J., Goldberg, R., et al. (2011). Predictors of quality of life in type 2 diabetes patients with schizophrenia, major mood disorder, and without mental illness. *Quality of Life Research*, 20, 1419–1425.

Dodd AH, Colby MS, Boye KS, Fahlman C, Kim S, Briefel RR. Treatment approach and HbA_{1c} control among US adults with type 2 diabetes: NHANES 1999–2004. *Curr. Med. Res. Opin.* 25, 1605–1613 (2009).

Dominguez C, Ruiz E, Gussinye M, Carrascosa A (1998) Oxidative Stress at Onset and in Early Stages of Type 1 Diabetes in Children and Adolescents. *Diabetes Care* 21: 1736–1742.

Domínguez C, Ruiz E, Gussinye M, Carrascosa A. Oxidative stress at onset and in early stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 1998; 21: 1736-1742.

Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahern JA, Vincent M, Tamborlane WV. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1554–8.

- Du X, Brownlee M. Oral benfotiamine plus alpha-lipoic acid normalises complication-causing pathways in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2008; 51:19302.
- Edelman, S. *et al.* Insulin pump therapy in patients with type 2 diabetes. Safely improved glycemic control using a simple insulin dosing regimen. *Diabet. Technol. Therapeut.* 12, 627–633 (2010).
- Egede, L.E., Grubaugh, A.L. & Ellis, C. (2010). The effect of major depression on preventive care and quality of life among adults with diabetes. *General Hospital Psychiatry*, 32, 563–569.
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18279993> El Achhab Y, Nejari C, Chikri M, Lyoussi B. Diabetes Disease-specific health-related quality of life instruments among adults diabetic: A systematic review *Res Clin Pract.* 2008 May; 80(2):171-84.
- El Boghdady NA, Badr GA. Evaluation of oxidative stress markers and vascular risk factors in patients with diabetic peripheral neuropathy. *Cell Biochem Funct.* 2012 Jun; 30(4):328-34.
- Elhadd TA, Kennedy G, Hill A *et al* (1999) Abnormal markers of endothelial cell activation and oxidative stress in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes with no clinical vascular disease. *Diabetes Metab Res Rev* 15:405–411.
- El-Osta A, Brasacchio D, Yao D, Poci A, Jones PL, Roeder RG, Cooper ME, Brownlee M. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia. *J Exp Med.* 2008; 205:2409–17. [PubMed: 18809715].
- Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004; 37: 277–85.
- Eugster EA, Francis G, Wilkins L. Drug and Therapeutics Committee. Position Statement: Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in Very Young Children with Type 1 Diabetes. *Pediatrics* 2006; 118: 1244-9.
- Farrar D, Tuffnell DJ, West J. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3: CD005542.
- Fatourechi MM, Kudva YC, Murad MH, Elamin MB, Tabini CC, Montori VM. Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 729–740.
- Fawcett J, Tsui BT, Kruer MC, Duckworth WC. Reduced action of insulin glargine on protein and lipid metabolism: possible relationship to cellular hormone metabolism. *Metabolism* 2004; 53: 1037–44.
- Fenwick, E.K., Xie, J., Ratcliffe, J., Pesudovs, K., Finger, R.P., Wong, T.Y., *et al.* (2012). The impact of diabetic retinopathy and diabetic macular edema on Health-Related Quality of Life in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 53(2), 677–684.

Flammer AJ, Hermann F, Sudano I, Spieker L, Hermann M, Cooper KA, Serafini M, Luscher TF, Ruschitzka F, Noll G, Corti R. Dark chocolate improves coronary vasomotion and reduces platelet reactivity. *Circulation* 2007; 116:2376–2382.) .

Flores L, Rodela S, Abian J, Clària J, Esmatjes E. F2 isoprostane is already increased at the onset of type 1 diabetes mellitus: effect of glycemic control. *Metabolism* 2004; 53: 1118–1120)

Fortin M, Lapointe L, Hudon C, Vanasse A, Ntetu A, Maltais D. Multimorbidity and quality of life in primary care: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes*. 2004; 2: 51.

Fox CS, Coady S, Sorlie PD, Levy D, Meigs JB, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, Savage PJ. Tendencias en las complicaciones cardiovasculares de la diabetes. *JAMA* 2004; 292: 2495-2499.

Francescato MP, Giuliana Stel, Mario Geat, Sabina Cauci. Oxidative Stress in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus: Is It Affected by a Single Bout of Prolonged Exercise? *PLOS ONE* 2014, 9(6): e99062.

Franklin VL, Khan F, Kennedy G, Belch JJ, Greene SA. Intensive insulin therapy improves endothelial function and microvascular reactivity in young people with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51: 353-360 .

Fredheim S, Johansen A, Thorsen SU, Kremke B, Nielsen LB, Olsen BS, Lyngsøe L, Sildorf SM, Pipper C, Mortensen HB, Johannesen J, Svensson J; Danish Society for Diabetes in Childhood and Adolescence. Nation wide reduction in the frequency of severe hypoglycemia by half. *Acta Diabetol*. 2015 Jun; 52(3):591-9.

Frøisland DH, Graue M, Markestad T, Skrivarhaug T, Wentzel-Larsen T, Dahl-Jørgensen K. Health related quality of life among Norwegian children and adolescents with type 1 diabetes on intensive insulin treatment: a population based study. *Acta Paediatr* 2013; 102: 889–895.

Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus (Review). *The Cochrane Library* 2014, Issue 2.

Garg S, Brazg RL, Bailey TS et al. Reduction in duration of hypoglycemia by automatic suspension of insulin delivery: the in-clinic ASPIRE study. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14: 205–209.

Garg SK, Walker AJ, Hoff HK, D'Souza AO, Gottlieb PA, Chase HP. Glycemic parameters with multiple daily injections using insulin glargine versus insulin pump. *Diabetes Technol Ther*. 2004; 6:9---15.

Garmo A, Garmo H, Arnalav J, Leksell J. Long-term treatment effects of insulin pump therapy. *Pract Diabet* 2011; 28: 295–299.

Garratt AM, Schmidt L, Fitzpatrick R. Patient-assessed health outcome measures for diabetes: a structured review. *Diabetic Med*. 2002; 19:1-11.

Giacco F and Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*. 2010 October 29; 107(9): 1058–1070.

Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res* 2010; 107:1058–1070).

Giacco F., M. Brownlee Oxidative stress and diabetic complications *Circ Res*, 107 (2010), pp. 1058-1070.

Giménez M, Conget I, Jansa M, Vidal M, Chiganer G, Levy I. Efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes: a 2-year perspective using the established criteria for funding from a National Health Service. *Diabet Med.* 2007; 24(12):1419-23.

Giustarini D, 2009 Critical Reviews in Clinical Laboratory Science, 2009; 46(5-6): 241–281 REVIEW.

Glasgow, R.E., Ruggiero, L., Eakin, E.G., Dryfoos, J. & Chobanian, L. (1997). Quality of life and associated characteristics in a large national sample of adults with diabetes. *Diabetes Care*, 20 (4), 562-567.

Golbidi S, Badran M, and Laher I. Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Exercise in Diabetic Patients *Experimental Diabetes Research* Volume 2012, Article ID 941868,

Golbidi S, Mohammad Badran, and Ismail Laher Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Exercise in Diabetic Patients *Experimental Diabetes Research* Volume 2012, Article ID 941868,

Golden SH, Brown T, Yeh HC et al. Methods for Insulin Delivery and Glucose Monitoring: Comparative Effectiveness. Comparative Effectiveness Review No. 57. (Prepared by Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10061-I.) AHRQ Publication No. 12-EHC036-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality 2012. Available from www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0047870/, accessed 16 May 2014.

Golden SH, Sapir T. Methods for insulin delivery and glucose monitoring in diabetes: summary of a comparative effectiveness review. *J Manag Care Pharm.* 2012; 18:S1-17.

Golden SH, Sapir T. Methods for insulin delivery and glucose monitoring in diabetes: summary of a comparative effectiveness review. *J Manag Care Pharm* 2012; 18(6 Suppl): S1–S17.

Goldney, R.D., Phillips, P.J., Fisher, L.J., Hons, B., & Wilson, D.H. (2004). Diabetes, depression, and quality of life. A population study. *Diabetes Care*, 27, 1066–1070.

Govan L, Wu O, Briggs A, et al. Achieved levels of HbA1c and likelihood of admission in people with type 1 diabetes in the Scottish population. *Diabetes Care* 2011; 34: 1992-7.

Gracia D. La educación de pacientes. En: Soriguer F, et al, editores. La educación de pacientes. Una experiencia clínica y pedagógica. Informes técnicos. Sevilla: Consejería de Salud; 1993.

Gross TM, Kayne D, King A, Rother C, Juth S. A bolus calculator is an effective means of controlling postprandial glycemia in patients on insulin pump therapy. *Diabetes Technol Ther.* 2003;5:365---9.

Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet.* 1999 Aug 7; 354(9177):447-55.

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes Mellitus Tipo 1. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS. MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD. 2012.

Hahl, J., Hämäläinen, H., Sintonen, H., Simell, T., Arinen, S. & Simell, O. (2002). Health-related quality of life in type 1 diabetes without or with symptoms of long-term complications. *Quality of Life Research*, 11, 427-436.

Halliwell B, Gutteridge JMC. Antioxidant defences. In: Halliwell B, Gutteridge JMC, Eds. *Free Radicals in Biology and Medicine*, 3rd Ed. Pp 105-245. Oxford: Clarendon Press, 1999.

Halliwell B. Oxidative stress and cancer: have we moved forward? *Biochem J* 2007; 401: 1-11.

Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *J Neurochem* 2006; 97: 1634-1658.

Halliwell B. Plasma antioxidants: health benefits of eating chocolate? *Nature* 2003; 426: 787.

Hammond P, Liebl A, Gruner S. International survey of insulin pump users: impact of continuous subcutaneous insulin infusion therapy on glucose control and quality of life. *Prim Care Diabetes* 2007; 1: 143-146.

Hariprasad SM, Mieler WF, Grassi M, Green JL, Jager RD, Miller L. Vision-related quality of life in patients with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2008 Jan; 92(1):89-92.

Harmel AP, Mathur R. Similar A1C outcomes in type 1 diabetic patients undergoing intensive diabetes management with preprandial rapid-acting insulin and either CSII or glargine. *Diabetes Care*. 2004; 27: 272-3.

Hayaishi-Okano R, Yamasaki Y, Katakami N, et al. Elevated C-reactive protein associates with early-stage carotid atherosclerosis in young subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1432-1438.

Hefz, F.H. & Shabany M. (2011). Comparison of attitudes regarding quality of life between insulin-treated subjects with diabetes mellitus and healthy populations. *Diabetes & Metabolism Journal*, 35, 397-403.

Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 250-256.

Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR, Belanger C, LaMotte F, Gaziano JM, Ridker PM, Willett W, Peto R. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1145-1149.

Herman W.H., L.L. Ilag, S.L. Johnson, C.L. Martin, J. Sinding, A. Al Harthi, et al., A clinical trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in older adults with type 2 diabetes, *Diabetes Care* 28 (2005) 1568-1573.

Hermansen K, Fontaine P, Kukulja KK, Peterkova V, Leth G, GallMA. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with Type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 622–629.

Hilliard, M.E., Herzer, M., Dolan, L.M. & Hood, K.K. (2011). Psychological screening in adolescents with type 1 diabetes predicts outcomes one year later. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 94, 39-44.

Hirsch I, Skyler J. The management of type 1 diabetes. NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health. De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000- Endotext –NCBI Bookshelf pag 1-19.

Hirsch IB, Bode BW, Garg S, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) of insulin aspart versus multiple daily injections of insulin aspart/insulin glargine in type 1 diabetic patients previously untreated with CSII. *Diabetes Care* 2005; 28:533-538.

Hirsch IB, Bode BW, Garg S, Lane WS, Sussman A, Hu P, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) of insulin aspart versus multiple daily injection of insulin aspart/insulin glargine in type 1 diabetic patients previously treated with CSII. *Diabetes Care*. 2005; 28: 533-8.

Hirsch IB. Glycemic variability: It's not just about A1C any more! *Diabetes Technol Ther*. 2005; 7: 780—3.

Hissa M.N., Hissa A.S., Bruin V.M., Fredrickson L.P. Comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple insulin injection therapy in type 1 diabetes mellitus: 18-month follow-up, *Endocr. Pract.* 8(2002) 411–416.

Hoeldtke RD, Bryner KD, Corum LL, Hobbs GR, Van Dyke K (2009) Lipid peroxidation in early type 1 diabetes mellitus is unassociated with oxidative damage to DNA. *Metabolism* 58:731–734.

Hoeldtke RD, Bryner KD, Hoeldtke ME et al (2006) Sympathetic sudomotor disturbance in early type 1 diabetes mellitus is linked to lipid peroxidation. *Metabolism* 55:1524–1531.

Hoeldtke RD, Bryner KD, Hoeldtke ME et al (2006) Sympathetic sudomotor disturbance in early type 1 diabetes mellitus is linked to lipid peroxidation. *Metabolism* 55:1524–1531.

Hoeldtke RD, Bryner KD, McNeill DR, Warehime SS, Van Dyke K, Hobbs G (2003) Oxidative stress and insulin requirements in patients with recent-onset type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1624–1628.

Hoeldtke RD, Bryner KD, Van Dyke K (2011) Oxidative stress and autonomic nerve function in early type 1 diabetes. *Clin Auton Res* 21:19–28

Hoey H, Aanstoot HJ, Chiarelli F, Daneman D, Danne T, Dorchy H, Fitzgerald M, Garandeau P, Greene S, Holl R, Hougaard P, Kaprio E, Kocova M, Lynggaard H, Martul P, Matsuura N, McGee HM, Mortensen HB, Robertson K, Schoenle E, Sovik O, Swift P, Tsou RM, Vanelli M, Aman J. Good metabolic control is associated with better quality of life in 2,101 adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001 Nov; 24(11):1923-8.

Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359:1577–89. [PubMed: 18784090].

Hoogma RP, Hammond PJ, Gomis R, et al, On behalf of the 5-Nations Study Group. Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin injections (MDI) on glycaemic control and quality of life: results of the 5-nations trial. *Diabet Med* 2006; 23:141–147.

Hoogma RP, Hammond PJ, Gommis R, Kerr D, Bruttomesso D, Bouter KP, et al. Comparison of effects of CSII and NPH-based multiple daily insulin injections (MDI) on glycaemic control and quality of life: results of the 5-nations trial. *Diabet Med*. 2006; 23(2):141-7.

Hoogma RPLM, Spijker AJM, van Doorn-Scheele M, van Doorn TT, Michels RPJ, van Doorn RG *et al*. Quality of life and metabolic control in patients with diabetes mellitus type I treated by continuous subcutaneous insulin infusion or multiple daily insulin injections. *Neth J Med* 2004; 62: 383–387.

Hoogma, R.P.L.M., Hoekstra, J.B., Michels, B.P. & Levi, M. (2006). Comparison between multiple daily insulin injection therapy (MDI) and continuous subcutaneous insulin infusion therapy (CSII), results of the five nations study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 74, S144-147.

Hovorka R. Closed-loop insulin delivery: from bench to clinical practice. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 385–395.

Huang C, Kim Y, Caramori ML, Moore JH, Rich SS, Mychaleckyj JC, Walker PC, Mauer M. Diabetic nephropathy is associated with gene expression levels of oxidative phosphorylation and related pathways. *Diabetes*. 2006; 55:1826–31. [PubMed: 16731849].

Huang C, Kim Y, Caramori ML, Moore JH, Rich SS, Mychaleckyj JC, Walker PC, Mauer M. Diabetic nephropathy is associated with gene expression levels of oxidative phosphorylation and related pathways. *Diabetes*. 2006; 55:1826–31. [PubMed: 16731849].

Huang, C., Chi, S., Sousa, V.D., Wang, C. & Pan, K. (2011). Depression, coronary artery disease, type 2 diabetes, metabolic syndrome and quality of life in Taiwanese adults from a cardiovascular department of a major hospital in Southern Taiwan. *Journal of Clinical Nursing*, 20, 1293–1302.

Huang, H., Russo, J., von Korff, M., Ciechanowski, P., Lin, E., Ludman, E., et al. (2012). The effect of changes in depressive symptoms on disability status in patients with diabetes. *Psychosomatics*, 53, 21-29.

Hughes CR, McDowell N, Cody D, Costigan C. Sustained benefits of continuous subcutaneous insulin infusion. *Arch Dis Child* 97:245–247(2012).

Huvers FC, De Leeuw PW, Houben AJ, et al. Endothelium-dependent vasodilatation, plasma markers of endothelial function, and adrenergic vasoconstrictor responses in type 1 diabetes under near-normoglycemic conditions. *Diabetes* 1999; 48: 1300–1307.

II Plan Integral de Diabetes de Andalucía 2009-2013. Autores: Manuel Aguilar Diosdado, Mercedes Amo Alfonso, Carmen Lama Herrera, Eduardo Mayoral Sánchez. Edita: Junta de Andalucía, Consejería de Salud. ISBN: 978-84-692-6504-8.

Ilkova H, Glaser B, Tunckale A, Bagriacik N, Cerasi E. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intensive insulin treatment. *Diabetes Care* 1997; 20: 1353–1356.

Imayama, I., Plotnikoff, R.C., Courneya, K.S., Johnson, J.A. (2011a). Determinants of quality of life in adults with type 1 and type 2 diabetes. *Health and Quality of Life Outcomes*, 9, 115.

International Diabetes Federation/International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence 2014. Available from <https://www.ispad.org/resource-type/idfispad-2011-global-guideline-diabetes-childhood-and-adolescence>, accessed 14 April 2014.

Isla, P. (2011). Living with diabetes: quality of care and quality of life. *Patient Preference and Adherence*, 5, 65-72.

Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447–455.

Jacobsen IB, Henriksen JE, Hother-Nielsen O, Vach W, Beck-Nielsen H. Evidence-based insulin treatment in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 86: 1–10.

Jacobsen IB, Henriksen JE, Hother-Nielsen O, Vach W, Beck-Nielsen H. Evidence based insulin treatment in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 86:1–10.

Jacobson A. The diabetes quality-of-life measure. In *Handbook of Psychology and Diabetes*. Bradley C, Ed. Reading, U.K., Hardwood, 1994, p. 65–87).

Jacobson AM, Braffett BH, Cleary PA, Gubitosi-Klug RA, Larkin ME; DCCT/EDIC Research Group The long-term effects of type 1 diabetes treatment and complications on health-related quality of life: a 23-year follow-up of the Diabetes Control and Complications/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. *Diabetes Care*. 2013 Oct; 36(10):3131-8. Jacobson AM, de Groot M, Samson JA. The evaluation of two measures of quality of life in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1994; 17: 267–274.

Jane Speight J Assessing the Impact of Diabetes Screening on Quality of Life Or Quality of health? Semantics are important. *Diabetes Care*. 2002. Oct; 25(10):1893-4.

Jankovec Z., Hahn M., Grunder S., Lacigova S., Cechurova D., Krcma M., Zourek M., Haladova I. Rusavy Z. Analysis of continuous patient data from the Czech National Register of patients with type 1 and type 2 diabetes using insulin pump therapy *Diabetes Research and Clinical Practice*, Volume 87, Issue 2, February 2010, Pages 219-223.

Järvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, Putto-Laurila A, Rontu R, S Laine, Lehtimäki T, Ronnema T, Viikari J, Raitakari OT. La disfunción endotelial y el aumento arterial grosor íntima-media en los niños con el tipo .1 diabetes *Circulation* 2004; 109: 1750-1755).

Jeitler K, Horvath K, Berghold A et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2008; 51: 941–951.

Jeitler K., Horvath K., Berghold A., Gratzner T.W., Neeser K., Pieber T.R, et al., Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and metaanalysis, *Diabetologia* 51 (6) (2008) 941–951.

Johnson SL, McEwen LN, Newton CA et al. The impact of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections of insulin on glucose variability in older adults with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2011; 25: 211–215.

Joshi KJ, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Rimm EB, Speizer FE, Colditz G, Ascherio A, Rosner B, Spiegelman D, Willett WC. The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med* 2001; 134:1106–1114.

Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M: Similarity of the impact of type 1 and type 2 diabetes on cardiovascular mortality in middle-aged subjects. *Diabetes Care* 2008, 31:714–719.

Kallas-Koeman MM, Kong JM, Klink JA et al. Insulin pump use in pregnancy is associated with lower HbA1c without increasing the rate of severe hypoglycaemia or diabetic ketoacidosis in women with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2014; 57: 681–689.

Keaney JF Jr, Larson MG, Vasan RS, et al.; Framingham Study. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 434–439.

Kehrer JP. Free radicals as mediators of tissue injury and disease. *Crit Rev Toxicol* 1993; 23: 21–48.

Kelly J. Hunt, Nathaniel L. Baker, Patricia A. Cleary, Richard Klein, Gabriel Virella, Maria F. Lopes Virella, and the DCCT/EDIC Group of Investigators Longitudinal Association Between Endothelial Dysfunction, Inflammation and Clotting Biomarkers With Subclinical Atherosclerosis in Type 1 Diabetes: An Evaluation of the DCCT/EDIC Cohort *Diabetes Care* 2015; 38:1281–1289 | DOI:10.2337/dc142877.

Kerr D, Wizemann E, Sensi J, Zacho M, Ampudia-Blasco FJ. Stability and performance of rapid-acting insulin analogs used for continuous subcutaneous insulin infusion: a systematic review. *J Diabetes Sci Technol* 2013; 7: 1595–1606.

Keys A. Mediterranean diet and public health: personal reflections. *Am J Clin Nutr* 1995; 61(6 Suppl): 1321S–1323S.

Khan F, Elhadd TA, Greene SA, Belch J (2000) Impaired skin microvascular responses in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 23:215–220.

- Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in Type 1 diabetes. *DiabetesCare* 2006; 29: 1486–1490.
- Kilpatrick ES, Rigby AS, Goode K, Atkin SL. Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia*.2007;50: 2553---61.
- Kim SK, Suh S, Kim MY, Chung HS, Hur KY, Kim SW, et al. Three-day continuous glucose monitoring for rapid assessment of hypoglycemic events and glycemic variability in type 1 diabetic patients. *Endocr J*. 2011; 58:535---41.
- Klein RL, Hunter SJ, Jenkins AJ, et al.; DCCT/ECIC STUDY GROUP. Fibrinogen is a marker for nephropathy and peripheral vascular disease in type 1 diabetes: studies of plasma fibrinogen and fibrinogen gene polymorphism in the DCCT/EDIC cohort. *Diabetes Care* 2003; 26: 1439–1448
- Klotz LO, Kroncke KD, Buchczyk DP, Sies H. Role of copper, zinc, selenium and tellurium in the cellular defense against oxidative and nitrosative stress. *J Nutr* 2003; 133 (5 Suppl):1448S–1451S.
- Klupa T, Benbenek-Klupa T, Malecki M, Szalecki M, Sieradzki J. Clinical usefulness of a bolus calculator in maintaining normo-glycaemia in active professional patients with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *J Int Med Res*. 2008; 36:1112---6.
- Knee TS, Seidensticker DF, Walton JL, Solberg LM, Lassetter DH. A novel use of U-500 insulin for continuous subcutaneous insulin infusion in patients with insulin resistance: a case series. *Endocr Pract* 2003; 9: 181–186.
- Koivisto VA, Stevens LK, Mattock M, et al: Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe, EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care* 1996, 19:689–697.
- Kroncke KD, Buchczyk DP, Sies H. Role of copper, zinc, selenium and tellurium in the cellular defense against oxidative and nitrosative stress. *J Nutr* 2003; 133(5 Suppl):1448S–1451S.
- Kurtzhals P, Lauge Schäffer, Anders Sørensen, Claus Kristensen, Ib Jonassen, Christoph Schmid, and Thomas Trüb Correlations of Receptor Binding and Metabolic and Mitogenic Potencies of Insulin Analogs Designed for Clinical Use *Diabetes* 2000 DIABETES, VOL. 49, JUNE 2000.
- Kurtzhals P, Schäffer L, Sørensen A, Kristensen C, Jonassen Ib, Schmid C, and Trüb T. Correlations of Receptor Binding and Metabolic and Mitogenic Potencies of Insulin Analogs Designed for Clinical Use *Diabetes* 2000 DIABETES, VOL. 49, JUNE 2000.
- L. M. Yung, F. P. Leung, X. Yao, Z. Y. Chen, and Y. Huang, “Reactive oxygen species in vascular wall,” *Cardiovascular and Hematological Disorders*, vol. 6, no. 1, pp. 1–19, 2006.
- Laaksonen DE, Atalay M, Niskanen L, Uusitupa M, Hanninen O, et al. (1996) Increased Resting and Exercise-Induced Oxidative Stress in Young IDDM Men. *Diabetes Care* 19: 569–574.11.
- Labrousse-Lhermine F, Cazals L, Ruidavets JB, The GEDEC Study Group, Hanaire H. Long-term treatment combining continuous subcutaneous insulin infusion with oral hypoglycaemic agents is effective in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2007; 33: 253–260.

Lassmann-Vague V, Clavel S, Guerci B et al. Société francophone du diabète (ex ALFEDIAM). When to treat a diabetic patient using an external insulin pump. Expert consensus. Société francophone du diabète (ex ALFEDIAM) 2009. *Diabetes Metab* 2010 ; 36: 79–85.

Lee IM, Cook NR, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 56–65.

Lee IM, Cook NR, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 56–65.

Leinung, M. *et al.* Use of insulin pump therapy in patients with type 2 diabetes after failure of multiple daily injections. *Endocr. Pract.* 19, 9–13 (2013).

Lepore G, Bruttomesso D, Bonomo M, Dodesini AR, Costa S, Meneghini E, Corsi A, Nosari I, Trevisan R Continuous subcutaneous insulin infusion is more effective than multiple daily insulin injections in preventing albumin excretion rate increase in Type 1 diabetic patients. *Diabet Med.* 2009 Jun; 26(6):602-8.

Lepore G, Corsi A, Dodesini AR, Nosari I, Trevisan R. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Is Better Than Multiple Daily Insulin Injections in Reducing Glucose Variability Only in Type 1 Diabetes With Good Metabolic Control *Diabetes Care.* 2010; 33: e81.

Lepore G, Dodesini AR, Nosari I, Trevisan R. Effect of continuous subcutaneous insulin infusion vs multiple daily insulin injection with glargine as basal insulin: an open parallel long-term study. *Diabetes NutrMetab* 17: 84-89, 2004.

Lepore G, Dodesini AR, Nosari I, Scaranna C, Corsi A, Trevisan R. Bolus calculator improves long-term metabolic control and reduces glucose variability in pump-treated patients with type1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovas.* 2012; 22:e15---6.

Lepore G, Dodesini AR, Nosari I, Trevisan R. Age and A1C are important clinical predictors of continuous subcutaneous insulin infusion efficacy in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2005; 28: 1834–1835

Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, Gudbjörnsdóttir S, Pivodic A, Wedel H, Dahlqvist S, Clements M, Rosengren A. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2014 Nov 20; 371(21):1972-82. Doi: 10.1056/NEJMoa1408214.

Livingstone SJ, Looker HC, Hothersall EJ, et al.: Risk of cardiovascular disease and total mortality in adults with type 1 diabetes: Scottish registry linkage study. *PLoS Med* 2012;9:e1001321.

Loomans CJ, De Koning EJ, Staal FJ, Rabelink TJ, Zonneveld AJ. Endothelial progenitor cell dysfunction in type 1 diabetes: another consequence of oxidative stress? *Antioxid RedoxSignal* 2005; 7: 1468-1475.

Loomans CJ, De Koning EJ, Staal FJ, Rabelink TJ, Zonneveld AJ. Endothelial progenitor cell dysfunction in type 1 diabetes: another consequence of oxidative stress? *Antioxid RedoxSignal* 2005; 7: 1468-1475 [PMID: 16356109 DOI: 10.1089/ars.2005.7.1468].

Lopes-Virella MF, Carter RE, Gilbert GE, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications Cohort Study Group. Risk factors related to inflammation and endothelial dysfunction in the DCCT/EDIC cohort and their relationship with nephropathy and macrovascular complications. *Diabetes Care* 2008; 31:2006–2012.

López-Siguero JP, Del Pino-De la Fuente A, Martínez-Aedo MJ, Moreno-Molina JA. Increased incidence of type 1 diabetes in the south of Spain. *Diabetes Care*. 2002 Jun; 25(6):1099.

Lotito SB, Frei B. The increase in human plasma antioxidant capacity after apple consumption is due to the metabolic effect of fructose on urate, not apple-derived antioxidant flavonoids. *Free Radic Biol Med* 2004; 37: 251–258.

Lozano-Serrano M, García-Seco JA, García-Seco F et al. [Satisfaction and quality of life evaluation in patients with type 1 diabetes mellitus treated using continuous subcutaneous insulin infusion compared with multiple daily injections]. *Enferm Clin* 2013; 23: 96–102 [Article in Spanish].

Lukács A, Kiss-Tóth E, Varga B, Soós A, Takác P, Barkai L. Benefits of continuous subcutaneous insulin infusion on quality of life. *Int J Technol Assess Health Care* 2013; 29: 48–52.

Lung TW, Petrie D, Herman WH, et al. Severe hypoglycemia and mortality after cardiovascular events for Type 1 diabetic patients in Sweden. *Diabetes Care* 2014; 37: 2974–81.

Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 1240–1247.

Lynch P, Giardina S, Nicolucci A, Papo NL, Orsini Federici M, Minshall ME. Cost effectiveness analysis of continuous subcutaneous insulin injection vs. multiple daily injections in type 1 diabetes patients: an Italian perspective. *Poster presented at the 44th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes*, Rome. Italy. 7–11 September 2008.

Lloyd, C.E., Dyer, P.H. & Barnett, A.H. (2000). Prevalence of symptoms of depression and anxiety in a diabetes clinic population. *Diabetes Medicine*, 17, 198–202.

Lloyd, C.E., Pambianco, G. & Orchard, T.J. (2010). Does diabetes-Related distress explain the presence of depressive symptoms and/or poor selfcare in individuals with type 1 diabetes? *Diabetic Medicine*, 27, 234–237.

M. Brownlee, “Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications,” *Nature*, vol. 414, no. 6865, pp. 813– 820, 2001.

M.T. Anarte, M.S. Ruiz de Adana, M. Carreira, M. Domínguez-López, A. Machado, I. González-Molero, F.F. Caballero, M. de la Higuera, S. González-Romero, I. Sánchez, F.C. Soriguer. Estudio longitudinal del impacto del tratamiento con infusores de insulina en variables psicológicas, la calidad de vida y el control glucémico de pacientes con diabetes mellitus tipo 1. *Av Diabetol*. 2010; 26:112–8.

MacKinnon KL, Molnar Z, Lowe D, Watson ID, Shearer E. Measures of total free radical activity in critically ill patients. *Clin Biochem* 1999; 32: 263–268.

Magwood G , Zapka J , Jenkins C , A Review of Systematic Reviews Evaluating Diabetes Interventions Focus on Quality of Life and Disparities *The Diabetes Educator* Volume 34, Number 2, March/April 2008.

Maiorino MI, Bellastella G, Petrizzo M Treatment satisfaction and glycemic control in young Type 1 diabetic patients in transition from pediatric health care: CSII versus MDI. *Endocrine* 2014; 46:256–62.

Malmberg K, Rydén L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI Study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 20:57–65.

Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005; 26: 650–61.

Mameli C • Andrea E. Scaramuzza • Josephine Ho • Roque Cardona-Hernandez • Larisa Suarez-Ortega • Gian Vincenzo Zuccotti. A 7-year follow-up retrospective, international, multicenter study of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes *Acta Diabetol* (2014) 51:205–210.

Margaill I, Plotkine M, Lerouet D. Antioxidant strategies in the treatment of stroke. *Free Radic Biol Med* 2005; 39:429–443.

Maria Pia Francescato, Giuliana Stel, Mario Geat, Sabina Cauci .Oxidative Stress in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus: Is It Affected by a Single Bout of Prolonged Exercise? *PLOS ONE* June 2014 | Volume 9 | Issue 6 | e99062.

Marmolin ES, Brødsgaard J, Gjesing HJ et al. Better treatment of outpatients with type 1 diabetes after introduction of continuous subcutaneous insulin infusion. *Dan Med J* 2012; 59: A4445.

Marra G, Cotroneo P, Pitocco D, Manto A, Di Leo MAS, et al. (2002) Early Increase of Oxidative Stress and Reduced Antioxidant Defenses in Patients With Uncomplicated Type 1 Diabetes: A case for gender difference. *Diabetes Care* 25: 370–375.10.

Martin Vaquero P, Martinez-Brocca M Garcia-Lopez J et al. Documento de posicionamiento sobre la eficiencia de las tecnologías aplicadas al manejo de la diabetes . *Av Diabetol*. 2014; 30(5):131---149.

Martín, E., Querol, M.T., Larsson, C., Renovell, M. & Leal, C. (2007). Evaluación psicológica de pacientes con diabetes mellitus. *Avances en Diabetología*, 23 (2), 88-93.

Matía, P., León, E. & Calle, A.L. (2007). Calidad de vida y diabetes tipo 2. En R. Gomis, A. Rovira, J.E. Felú & M. Oyarzábal (Eds.). *Tratado SED de diabetes mellitus* (pp. 681-694). Madrid: Médica Panamericana.

Matziou V, Tsoumakas K, Vlahioti E et al. Factors influencing the quality of life of young patients with diabetes. *J Diabetes* 2011; 3: 82–90.

McKnight JA, Wild SH, Lamb MJ, Cooper MN, Jones TW, Davis EA, Hofer S, Fritsch M, Schober E, Svensson J, Almdal T, Young R, Warner JT, Delemer B, Souchon PF¹, Holl RW, Karges W, Kieninger DM, Tigas S, Bargiota A, Sampanis C, Cherubini V, Gesuita R, Strele I, Pildava S, Coppel KJ, Magee G, Cooper JG, Dinneen SF, Eeg-Olofsson K, Svensson AM, Gudbjornsdottir S. Glycaemic control of Type 1 diabetes in clinical practice early in the 21st century: an international comparison. *Diabet Med*. 2015 Aug; 32(8):1036-50.

McLaren M, Elhadd TA, Greene SA, Belch J (1999) Elevated plasma vascular endothelial cell growth factor and thrombomodulin in juvenile diabetic patients. *Clin Appl Thromb Hemost* 5: 21–24.

McLemore JL, Beeley P, Thorton K, et al. Rapid automated determination of lipid hydroperoxide concentrations and total antioxidant status of serum samples from patients infected with HIV: elevated lipid hydroperoxide concentrations and depleted total antioxidant capacity of serum samples. *Am J Clin Pathol* 1998; 109: 268–73.

Medical Advisory Secretariat. Continuous subcutaneous insulin infusion pumps for type 1 and type 2 adult diabetic populations: An evidence-based analysis. Ontario Health Technology Assessment 2009; Series 9(20).

Miao F, Smith DD, Zhang L, Min A, Feng W, Natarajan R. Lymphocytes from patients with type 1 diabetes display a distinct profile of chromatin histone H3 lysine 9 dimethylation: an epigenetic study in diabetes. *Diabetes*. 2008; 57:3189–98. [PubMed: 18776137].

Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005; 142: 37–46.

Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, Goland RS, Haller MJ, McGill JB, et al. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D Exchange clinic registry participants. *Diabetes Care* 2013; 36: 2009–2014.

Miller KM, Nicole C. Foster, Roy W. Beck, Richard M. Bergenstal, Stephanie N. DuBose, Linda A. DiMeglio, David M. Maahs, and Current State of Type 1 Diabetes Treatment in the U.S.: Updated Data From the T1D Exchange Clinic Registry William V. Tamborlane, for the T1D Exchange Clinic Network *Diabetes Care* Volume 38, June 2015.

Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ. A new method for measuring antioxidant activity. *Biochem Soc Trans* 1993; 21: 95S.

Miller RG, Secrest AM, Sharma RK, Songer TJ, Orchard TJ: Improvements in the life expectancy of type 1 diabetes: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications study cohort. *Diabetes* 2012, 61:2987–2992.

Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD005103. DOI:10.1002/14651858.CD005103.pub2.

Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 1 diabetes: a metaanalysis. *Acta Diabetol* 2010;47(Suppl.1):77–81.

Monnier L Colette, E. Mas, F. Michel, J.P. Cristol, C. Boegner Regulation of oxidative stress by glycaemic control: Evidence for an independent inhibitory effect of insulin therapy *Diabetologia*, 53 (2010), pp. 562-571.

Monnier L M. Hanefeld b, O. Schnell c, C. Colette a, D. Owens Review Insulin and atherosclerosis: How are they related? *Diabetes & Metabolism* 39 (2013) 111–117.

Monnier L Hanefeld M., Schnell O., Colette C., Owens D. Insulin and atherosclerosis: How are they related? *Diabetes & Metabolism* 39 (2013) 111–117.

Monnier L, Colette C, Mas E et al (2009) Regulation of oxidative stress by glycaemic control: evidence for an independent inhibitory effect of insulin therapy. *Diabetologia*. doi:10.1007/s00125-009-1574-6).

Monnier L, Colette C, Mas E, Michel F, Cristol JP, Boegner C, et al. Regulation of oxidative stress by glycaemic control: evidence for an independent inhibitory effect of insulin therapy. *Diabetologia* 2010; 53: 562–71.

Monnier L, Colette C. Glycemic variability: Should we and can we prevent it. *Diabetes Care*, 31 (2008), pp. S150-S154.

Monnier L., Hanefeld M., Schnell O., Colette C., Owens D. Insulin and atherosclerosis: How are they related? *Diabetes & Metabolism* 39 (2013) 111–117.

Monnier, L., Mas, C., Ginet, F., Michel, L., Villon, J.P. Cristol. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes *JAMA*, 295 (2006), pp. 1681-1687).

Mora, E., Beléndez-Vázquez, M., Ballester, M.J., Giralt, P., Contreras, M.R. & Gómez, M.R. (2005). Evaluación de la calidad de vida en niños y adolescentes con diabetes tipo 1. *Avances en Diabetología*, 21, 151-160.

Morimoto A, Onda Y, Nishimura R, et al: Cause-specific mortality trends in a nationwide population-based cohort of childhood-onset type 1 diabetes in Japan during 35 years of follow-up: the DERI Mortality Study. *Diabetologia* 2013, 56:2171–2175.

Morrow JD, Hill KE, Burk RF, Nammour TM, Badr KF, Roberts LJ 2nd. A series of prostaglandin F₂-like compounds are produced in vivo in humans by a noncyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 933–938.

Mukhopadhyay A, Farrell T, Fraser RB, Ola B. Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: A systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 447– 456.

Nassar AA, Partlow BJ, Boyle ME, Castro JC, Bourgeois PB, Cook CB. Outpatient-to-inpatient transition of insulin pump therapy: Successes and continuing challenges. *J Diabetes Sci Technol*. 2010; 4: 863--72.

Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B, Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group (2005) Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353:2643–2652.

Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 328: 1676–1685.

Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care* 2014; 37: 9–16.

Nathan et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study at 30 years: advances and contributions. *Diabetes* 2013; 62: 3976–3986.

National Board of Health and Welfare: Nationella Riktlinjer för diabetesvården. 2010. www.socialstyrelsen.se/nationella-riktlinjer-for-diabetesvarden (accessed September 20, 2014).

National Institute for Clinical Excellence: Guidance on the Use of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion for Diabetes. Technology Appraisal Guidance No. 57, 2003.

National Institute for Health and Care Excellence. Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus, TA151, 2008.

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence. Diabetes in Pregnancy Clinical Guideline 63. London: NICE, 2008.

Nicolucci A, Maione A, Franciosi M, Amoretti R, Busetto E, Capani F, et al. Quality of life and treatment satisfaction in adults with type 1 diabetes: a comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections. *Diabet Med*. 2008; 25(2): 213–20.

Nishimura R, LaPorte RE, Dorman JS, et al : Mortality trends in type 1 diabetes. The Allegheny County (Pennsylvania) Registry 1965–1999. *Diabetes Care* 2001, 24:823–827.

Nixon R, Folwel R, Pickup JC. Variations in the quality and sustainability of long-term glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med*. 2014 May 7.

Nørgaard K, Sohlberg A, Goodall G. [Cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion therapy for type 1 diabetes]. *Ugeskr Laeger* 2010; 172: 2020–2025 [Article in Danish].

Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care*. 2003 May; 41(5):582–92.

Nourooz-Zadeh J, Rahimi A, Tajaddini-Sarmadi J, Tritschler H, Rosen P, Halliwell B, Betteridge DJ: Relationships between plasma measures of oxidative stress and metabolic control in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 40:647–653, 1997.

O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al.; TheCHS Collaborative Research Group. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1992; 23:1752-1760.

O'Leary DH, Polak JF, Wolfson SK Jr, et al.; CHS Collaborative Research Group. Use of sonography to evaluate carotid atherosclerosis in the elderly. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1991; 22:1155-1163.

Oeseburg H, deBoer RA, Buikema H, vander Harst P, van Gilst WH, Silljé HH. Glucagon-like peptide 1 prevents reactive oxygen species-induced endothelial cell senescence through the activation of protein kinase A. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:1407-1414.

Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Meyskens FL, Valanis B, Williams JH, Barnhart S, Hammar S. Effects of a combination of beta-carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334:1150-1155.

Orchard TJ, Costacou T, Kretowski A, Nesto RW. Type 1 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care* 2006; 29:2528-2538.

Orchard TJ, Costacou T. When are type 1 diabetic patients at risk for cardiovascular disease? *Curr Diab Rep* 2010; 10:48-54.

Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, et al.; Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA* 2015; 313:45-53.

Ortega E, Amor AJ, Rojo-Martínez G, Castell C, Giménez M, Conget I. Cardiovascular disease in patients with type 1 and type 2 diabetes in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2015 Jan 2.

Ozminkowski, R.J., Musich, S., Bottone, F.G., Hawkins, K., Bai, M., Unützer, J., et al. (2011). The burden of depressive symptoms and various chronic conditions and health concerns on the quality of life among those with Medicare Supplement Insurance. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, doi: 10.1002/gps.2806.-

Pańkowska E, Szypowska A, Lipka M, Szpotańska M, Błazik M, Groele L. Application of novel dual wave meal bolus and its impact on glycated hemoglobin A1c level in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2009 Aug 10(5):298-303.

Pankowska E., Błazik M., Dziechciarz P, Szypowska A., Szajewska, H. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *PEDIATRIC DIABETES* 10 (1): 52-58 Feb 2009.

Pavlatou MG, Papastamataki M, Apostolakou F, Papassotiriou I, Tentolouris N (2009) FORT and FORD: two simple and rapid assays in the evaluation of oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 58: 1657-1662.

Pedersen-Bjergaard U, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, et al. Effect of insulin analogues on risk of severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes prone to recurrent severe hypoglycaemia

(HypoAna trial): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 553–561.

Peters A. Incretin-based therapies: review of current clinical trial data. *Am J Med* 2010; 123(Suppl):S28–S37.

Phillip M, Battelino T, Rodriguez H et al. Use of insulin pump therapy in the pediatric age group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1653–1662.

Pickup J, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion *Diabetic Medicine*, 2008 .25, 765–774.

Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin fusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002 Mar; 25(3):593-8.

Pickup J, Martin M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2002; 324: 705–708.

Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2002; 324(7339): 705.

Pickup J, Phil D, Harris A. Assessing Quality of Life for New Diabetes Treatments and Technologies: A Simple Patient-Centered Score. *J Diabetes Sci Technol* Vol 1, Issue 3, May 2007.

Pickup J. Insulin pumps. *Int J Clin Pract* 2011; Suppl 170: 16–19.

Pickup J., Keen H., Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years, *Diabetes Care* 25 (3) (2002) 593–598.

Pickup J.C., Keen H., Parsons J.A., Alberti K.G, Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia, *BMJ* 1 (1978) 204–207.

Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ* 2011; 343: d3805.

Pickup JC, Kidd J, Burmiston S, Yemane N. Determinants of glycaemic control in type 1 diabetes during intensified therapy with multiple daily insulin injections or continuous subcutaneous insulin infusion: Importance of blood glucose variability. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 232–237.

Pickup JC, Mattock MB, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2002; 324:705–708.

Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections versus continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 2008; 25: 765–774.

Pickup JC. Are insulin pumps underutilized in type 1 diabetes? Yes. *Diabetes Care* 2006;29: 1449–1452.

Pickup JC. Insulin-pump therapy for type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2012; 366: 1616–1624.

Pickup JC. Long-term use of continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006; 74: S101-3.

Pickup JD. The evidence base for diabetes technology: appropriate and inappropriate meta-analysis. *J Diabetes Sci Technol* 2013; 7: 1567–1574.

Plan Integral de Diabetes de Andalucía II 2009-2013. Autores: Manuel Aguilar Diosdado, Mercedes Amo Alfonso, Carmen Lama Herrera, Eduardo Mayoral Sánchez. Edita: Junta de Andalucía, Consejería de Salud. ISBN: 978-84-692-6504-8.

Polidori MC, Praticó D, Parente B, et al. Elevated lipid peroxidation biomarkers and low antioxidant status in atherosclerotic patients with increased carotid or iliofemoral intima media thickness. *J Invest Med.* 2007; 55: 163–167.

Polonsky, W.H. (2000). Understanding and assessing diabetes-specific quality of life. *Diabetes Spectrum*, 13, 36-41.

Pop-Busui R, Stevens MJ, Raffel DM et al (2013) Effects of triple antioxidant therapy on measures of cardiovascular autonomic neuropathy and on myocardial blood flow in type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 56:1835–1844.

Pramming S, Thorsteinsson B, Bendtson I, Binder C. Symptomatic hypoglycaemia in 411 Type 1 diabetic patients. *Diabet Med* 1991; 8:217–222.

Preis SR, Hwang SJ, Coady S, et al: Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation* 2009, 119:1728–1735.

Prieto-Tenreiro Alma, Rocío Villar-Taibo, Marcos Pazos-Couselo, María González-Rodríguez, Felipe Casanueva, José Manuel García-López et al. of subcutaneous continuous insulin infusion in type 1 diabetic patients with high glycemic variability. *Endocrinol. Nutr.* 2012;59(4):246–253.

Prieto, L., Sacristán, J.A., Pinto, J.L., Badia, X., Antoñanzas, F. & del Llano, J. (2004). Análisis de costes y resultados en la evaluación económica de las intervenciones sanitarias. *Medicina Clínica*, 122(11), 423-429.

Prior RL, Cao G. In vivo total antioxidant capacity: comparison of different analytical methods. *Free Radic Biol Med* 1999; 27: 1173–1181.

Purnell J, Hokanson J, Patricia A. Cleary P, Nathan D, Lachin J, Zinman B, Brunzell J, and for the DCCT/EDIC Research Group. The effect of excess weight gain with intensive

diabetestreatment on cardiovascular disease risk factors andatherosclerosis in type 1 diabetes: Results from the DiabetesControl and Complications Trial / Epidemiology of DiabetesInterventions andComplicationsStudy(DCCT/EDIC)studyCirculation.2013January15;127(2):doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.077487.

Radermecker R.P., Scheen A.J. Continuous subcutaneousinsulin infusion with short-acting insulin analogues orhuman regular insulin: efficacy, safety, quality of life, andcost effectiveness, *Diabetes Metab. Res. Rev.* 20 (2004) 178–188.

Raskin P, Bode B.W, Marks J.B., Hirsch I.B, Weinstein R.L, McGill J.B., et al., Continuous subcutaneous insulin infusionand multiple daily injection therapy are equally effective in type 2 diabetes: a randomized, parallel-group, 24-week study, *Diabetes Care* 26 (2003) 2598–2603.

Raskin P., L. Klaff, R. Bergenstal, J.P. Halle, D. Donley, T.Mecca, 16-week comparison of the novel insulin analog insulinglarginine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulinlispro in patients with type 1 diabetes, *DiabetesCare* 23 (2000) 1666–1671.

Reed BC, Lane MD. Insulin receptor synthesis and turnover indifferentiating 3T3-L1 preadipocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 285–9.

Renard E, Cobelli C, Kovatchev BP. Closed loop developments to improve glucose control at home. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 102: 79–85.

Renard E. Insulin pump use in Europe. *Diabetes Technol Ther.*2010; 12 Suppl 1:S29---32.

Renard E., Intensive insulin therapy today: “basal-bolus”using multiple daily injections or CSII, *Diabetes Metab.* 31(4) (2005) 40–44.

Retnakaran R, DeVries JH, Hanaire-Broutin H, Heine RJ, Melki V,Zinman B.Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: modeling predicted benefits in relationship to baseline A1c. *Diabetes Care* 2005; 28: 1835–1836.

Retnakaran R, Hochman J, DeVries JH et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: The impact of baseline A1c. *Diabetes Care* 2004; 27: 2590–2596.

Rewers MJ, Pillay K, de Beaufort C, et al. Assessmentand monitoring of glycemic control inchildren and adolescents with diabetes. *PediatrDiabetes* 2014;15(Suppl. 20):102–114.

Reznik Y, Cohen O, Aronson R, Conget I, Runzis S, Castaneda J, Lee SW; OpT2mise Study Group. Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (OpT2mise): a randomised open-label controlled trial. *Lancet.* 2014 Oct 4; 384(9950):1265-72.

Rice-Evans C, Miller NJ. Total antioxidant status in plasma and bodyfluids. *Methods Enzymol* 1994; 234:279–93.

Roberts LJ, Morrow JD.Measurement of F (2)-isoprostanes as an index of oxidativestress in vivo. *Free Radic Biol Med* 2000; 28: 505–513.

Rodbard D. Clinical interpretation of indices of quality of glycemic control and glycemic variability. *Postgrad Med* 2011; 123:107–118.

Rodrigues IAS, Reid K, Ismail K, Amiel SA. Indications and efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy in Type 1 diabetes mellitus: a clinical audit in a specialist service. *Diabet Med* 2005; 22: 842–849.

Roest M, Voorbij HA, Van der Schouw YT, Peeters PH, Teerlink T, Scheffer PG. High levels of urinary F2-isoprostanes predict cardiovascular mortality in postmenopausal women. *J Clin Lipidol* 2008; 2: 298–303.

Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c: analysis of glucose profiles and HbA1c in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002; 25: 275–82.

Rolo A. P. and C.M. Palmeira, “Diabetes and mitochondrial function: role of hyperglycemia and oxidative stress,” *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 212, no. 2, pp. 167–178, 2006.

Rolo A. P. and C.M. Palmeira, “Diabetes and mitochondrial function: role of hyperglycemia and oxidative stress,” *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 212, no. 2, pp. 167–178, 2006.

Rose, M., Fliege, H., Hildebrandt, M., Schirop, T. & Klapp, B.F. (2002). The network of psychological variables in patients with diabetes and their importance for quality of life and metabolic control. *Diabetes Care*, 25 (1), 35–42.

Roze S, Valentine WJ, Zakrzewska KE, Palmer AJ. Health-economic comparison of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injection for the treatment of type 1 diabetes in the UK. *Diabet Med* 2005; 22: 1239–1245.

Roze S., Smith-Palmer J., Valentine W., de Portu S., Nørgaard K. Pickup J. C. Cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin in Type 1 diabetes: a systematic review doi: 10.1111/dme.12792.

Rubin R, Peyrot M. Quality of life and diabetes. *Diab Metab Res Rev*. 1999 May-Jun; 15(3):205–18.

Rubin RR, Peyrot M, Chen X, Frias JP. Patient-reported outcomes from a 16-week open-label, multicenter study of insulin pump therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12: 901–906.

Rubin RR, Peyrot M, STAR 3 Study Group. Health-related quality of life and treatment satisfaction in the Sensor-Augmented Pump Therapy for A1C Reduction 3 (STAR 3) trial. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14: 143–151

Rubin, R.R. & Peyrot M. (1999). Quality of life and diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 15, 205–218

Rubin, R.R. & Peyrot, M. for the STAR 3 Study Group (2012). Health-related quality of life and treatment satisfaction in the sensor-augmented pump therapy for A1C Reduction 3 (STAR 3) Trial. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 14 (2), 143–151.

Rubin, R.R. (2000). Diabetes and Quality of Life. *Diabetes Spectrum*, 13, 21–25.

Ruiz de Adana MS; Dominguez M; Machado A; Anarte MT. Impacto de la Terapia con Infusión Subcutánea de Insulina en la Calidad de Vida de los Pacientes con Diabetes Tipo 1. *Infusystems Latina* .vol3.N3. 200.

Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al: Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007, 28:88–136.

Salvemini D, Wang ZQ, Zweier JL, Samouilov A, Macarthur H, Misko TP, Currie MG, Cuzzocrea S, Sikorski JA, Riley DP. A nonpeptidyl mimic of superoxide dismutase with therapeutic activity in rats. *Science*. 1999; 286:304–306. [PubMed: 10514375].

Sanders EJ, Harvey S. Peptide hormones as developmental growth and differentiation factors. *Dev Dyn* 2008; 237: 1537–52.

Santini SA, Marra G, Giardina B, Cotroneo P, Mordente A, Martorana GE, Manto A, Ghirlanda G: Defective plasma antioxidant defences and enhanced susceptibility to lipid peroxidation in uncomplicated IDDM. *Diabetes* 46:1853-1858, 1997.

Scrimgeour L, Cobry E, McFann BS, Burdick P, Weimer C, Slover R, Chase HP (2007) Improved glycemic control after long-term insulin pump use in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 9:421–428.

Scuffham P, Carr L. The cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion compared with multiple daily injections for the management of diabetes. *Diabet Med* 2003; 20: 586–593.

Schalock, R.L. & Verdugo, M.A. (2003). *Calidad de vida. Manual para profesionales de la educación, salud y servicios sociales*. Madrid: Psicología Alianza Editorial (Trad. Verdugo & Jenaro, 2003).

Schaumberg DA, Glynn RJ, Jenkins AJ et al (2005) Effect of intensive glycaemic control on levels of markers of inflammation in type 1 diabetes mellitus in the diabetes control and complications trial. *Circulation* 111:2446–2453.

Schnell O, Standl E: Diabetes and cardiovascular disease. Current status of trials. *Clin Res Cardiol Suppl* 2010, (5):27–34.

Schnell O, Cappuccio F, Genovese S, Standl E, Valensi P and Ceriello A. Type 1 diabetes and cardiovascular disease *Cardiovascular Diabetology* 2013, 12:156.

Schram, M.T., Baan, C.A. & Pouwer, F. (2009). Depression and quality of life in patients with diabetes: a systematic review from the European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. *Current Diabetes Reviews*, 5, 112-119.

Schwedhelm E, Bartling A, Lenzen H, et al. Urinary 8-iso-prostaglandin F2alpha as a risk marker in patients with coronary heart disease: a matched case-control study. *Circulation* 2004;109:843–848.

- Serafini M, Bugianesi R, Maiani G, Valtuena S, De Santis S, Crozier A. Plasma antioxidants from chocolate. *Nature* 2003; 424: 1013-276.
- Shalitin S, Gil M, Nimri R, de Vries L, Gavan MY, Phillip M. Predictors of glycemic control in patients with type 1 diabetes commencing continuous subcutaneous insulin infusion therapy. *Diabet Med* 27:339–347.2010.
- Shankar A, Klein R, Klein BE, Moss SE: Association between glycosylated hemoglobin level and cardiovascular and all-cause mortality in type 1 diabetes. *Am J Epidemiol* 2007, 166:393– 402.
- Shashaj B, Busetto E, Sulli N. Benefits of a bolus calculator in pre-and postprandial glycemic control and meal flexibility of paediatric patients using continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). *Diabetic Med.* 2008; 25:1036---42.
- Shishehbor MH, Zhang R, Medina H, et al. Systemic elevations of free radical oxidation products of arachidonic acid are associated with angiographic evidence of coronary artery disease. *Free Radic Biol Med* 2006; 41: 1678–1683.
- Siebenhofer A, Plank J, Berghold A et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD003287.
- Siegelaar S.E., T. Barwari, W. Kulik, J.B. Hoekstra, J.H. DeVries. No relevant relationship between glucose variability and oxidative stress in well-regulated type 2 diabetes patients. *Diabetes Sci Technol*, 5 (2011), pp. 86-92.
- Sies H. Oxidative stress. Introductory remarks. In: Sies H, Ed. *Oxidative Stress*. Pp 1–8. London: Academic Press, 1985.
- Sies H. Oxidative stress. Introductory remarks. In: Sies H, Ed. *Oxidative Stress*. Pp 1–8. London: Academic Press, 1991.
- Sies H. Total antioxidant capacity: appraisal of a concept. *J Nutr* 2007; 137: 1493–1495.
- Sikdar, K.C., Wang, P.P., MacDonald, D. & Gadag, V.G. (2010). Diabetes and its impact on health-related quality of life: a life table analysis. *Quality of Life Research*, 19, 781–787.
- Simmons JH, Chen V, Miller KM, et al.; T1D Exchange Clinic Network. Differences in the management of type 1 diabetes among adults under excellent control compared with those under poor control in the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Care* 2013; 36: 3573–3577.
- Simon B, Treat V, Marco C, et al. A comparison of glycaemic variability in CSII vs. MDI treated type 1 diabetic patients using CGMS. *Int J Clin Pract* 2008; 62:1858–1863.
- Simon B, Treat V, Marco C, Rosenberg D, Joseph J, Hipszner B. A comparison of glycaemic variability in CSII vs. MDI treated type 1 diabetic patients using CGMS. *Int J Clin Pract.* 2008; 62: 1858---63.
- Singh P, Jain A, Kaur G. Impact of hypoglycemia and diabetes on CNS: correlation of mitochondrial oxidative stress with DNA damage. *Mol Cell Biochem* 2004; 260:153–159.

Singh TP, Groehn H, Kazmers A. Vascular función y la carótida íntima espesor medial en niños con diabetes mellitus dependiente de insulina J Am Coll Cardiol 2003; 41:... 661-665.

Snell-Bergeon JK, Nadeau K. Cardiovascular disease risk in young people with type 1 diabetes. J Cardiovasc Transl Res 2012; 5: 446-462.

Snoek, 2000. Snoek, F.J. (2000). Quality of life: a closer look at measuring patients'well-being. *Diabetes Spectrum*, 13, 24-28.

Sobel SI, Augustine M, Donihi AC, Reider J, Forte P, Korytkowski M.Safety And Efficacy Of A Peri-Operative Protocol For Patients With Diabetes Treated With Continuoussubcutaneous Insulin Infusion Who Are Admitted To Same Day Surgery.Endocr Pract. 2015 Aug 17. [Epub ahead of print].

Somwar R, Sweeney G, Ramlal T, Klip A. Stimulation of glucose and amino acid transport and activation of the insulin signaling pathways by insulin lispro in L6 skeletal muscle cells. Clin Ther 1998; 20: 125-40.

Soriguer Escofet F, I. Esteva de Antonio, M.S. Ruiz de Adana, S. González Romero. La educación terapéutica de personas con diabetes.Experiencia del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario «Carlos Haya» de MálagaTherapeutic education in people with diabetes. Experience from the Endocrinologyand Nutrition Department of Carlos Haya University Hospital in Málaga, Spain Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario «Carlos Haya». MálagaAv Diabetol. 2007; 23(4): 296-302.

Soriguer F, Almaraz MC, Ruiz-de-Adana MS, Esteva I, Linares F, García-Almeida JM, Morcillo S, García-Escobar E, Oliveira-Fuster G, Rojo-Martínez G. Incidence of obesity is lower in persons who consume olive oil. Eur J Clin Nutr. 2009 Nov; 63(11):1371-4.

Speight J, Reaney MD, Barnard KD Not all roads lead to Rome-a review of quality of life measurement in adults with diabetes.Diabet Med. 2009 Apr; 26(4):315-27. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02682.x. Review.

St Charles M, Lynch P, Graham C, Minshall ME. A cost-effectiveness analysis ofcontinuous subcutaneous insulin injection versus multiple daily injections in type 1diabetes patients: a third-party US payer perspective. *Value Health* 2009; 12: 674-686.

St Charles ME, Sadri H, Minshall ME, Tunis SL. Health economic comparisonbetween continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections ofinsulin for the treatment of adult type 1 diabetes in Canada. *Clin Ther* 2009; 31: 657-667.

Standl E, Balletshofer B, Dahl B, et al: Predictors of 10-year macrovascularand overall mortality in patients with NIDDM: the Munich GeneralPractitioner Project. *Diabetologia* 1996, 39:1540-1545.

Steindel BS, Roe TR, Costin G, Carlson M, Kaufman FR. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in children and adolescents with chronic poorly controlled type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res ClinPract* 1995; 27: 199-204.

Steineck I Cederholm J, Eliasson B, Rawshani A, Eeg-Olofsson K Svensson AM, Zethelius B, Avdic T, Landin-Olsson M, Jendle J, Gudbjörnsdóttir S Swedish National Diabetes Register. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18 168 people with type 1 diabetes: observational study. *BMJ*. 2015 Jun 22; 350:h3234

Stephens J , Khanolkar M ,Bain S The biological relevance and measurement of plasma markers of oxidative stress in diabetes and cardiovascular disease Review *Atherosclerosis* 202 (2009) 321–329.

Stephens JW, Gable DR, Hurel SJ, et al. Increased plasma markers of oxidative stress are associated with coronary heart disease in males with diabetes mellitus and with 10-year risk in a prospective sample of males. *Clin Chem* 2006 ; 52:446–52.

Stephens JW, Gable DR, Hurel SJ, et al. Increased plasma markers of oxidative stress are associated with coronary heart disease in males with diabetes mellitus and with 10-year risk in a prospective sample of males. *Clin Chem* 2006; 52:446–52.

Sulli N, Shashaj B (2006) Long-term benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with Type 1 diabetes: a 4-year follow-up. *Diabet Med* 23:900–906

Sulli N., Shashaj B., Continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescent with diabetes mellitus: decreased HbA1c with low risk of hypoglycemia, *J. Pediatric Endocrinol. Metab.* 16 (2003) 393–399.

Szabó C, Biser A, Benko R, Böttinger E, Suszták K. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors ameliorate nephropathy of type 2 diabetic *Leprdb/db* mice. *Diabetes*. 2006; 55:3004–12. [PubMed: 17065336]

T. Nishikawa, D. Edelstein, X. L. Du et al., “Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage,” *Nature*, vol. 404, no. 6779, pp.787–790, 2000.

Tajaddini-Sarmadi J, McCarthy S, Betteridge DJ, Wolff SP: Elevated levels of authentic plasma hydroperoxides in NIDDM. *Diabetes* 44:1054-1058, 1995.

Talmud PJ, Stephens JW, Hawe E, et al. The significant increase in cardiovascular disease risk in APOE epsilon4 carriers is evident only in men who smoke: potential relationship between reduced antioxidant status and ApoE4. *Ann Hum Genet* 2005; 69:613–22.

Tamborlane WV, Ahern J. Implications and results of the diabetes control and complications trial. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44:285–300.

Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, et al.. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1464–1476.

Tamborlane WV, Renard E, Wadwa RP et al. Glycemic control after 6 days of insulin pump reservoir use in type 1 diabetes: Results of double-blind and open-label crossover trials of insulin lispro and insulin aspart. *J Diabetes* Apr 15 2014.

Targher G, Bertolini L, Zoppini G, Zenari L, Falezza G. Increased plasma markers of inflammation and endothelial dysfunction and their association with microvascular complications in Type 1 diabetic patients without clinically manifest macroangiopathy. *Diabet Med* 2005; 22:999–1004.

Tharavanij T, Betancourt A, Messinger S, Cure P, Leitao CB, Baidal DA, Froud T, Ricordi C, Alejandro R. Improved long-term health-related quality of life after islet transplantation. *Transplantation*. 2008 Nov 15; 86(9):1161-7. doi: 10.1097/TP.0b013e31818a7f45.

The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study Group. 1994 .The effect of vitamin E and beta- carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994; 330: 1029–1035.

The DCCT Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995; 44:968–983.

The Diabetes Control and Complications Trial (1996) .The absence of a glycaemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 45:1289–1298.

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Reliability and validity of a diabetes quality-of-life measure for the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetes Care* 1988; 11: 725–732.

The Diabetes Control Complication Trial (DCCT) Research Group (1993) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 329:977–986.

The epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Study Sustained Effect of Intensive Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus on Development and Progression of Diabetic Nephropathy. *JAMA*. 2003; 290:2159-2167.

The HOPE and HOPE-TOO Trial Investigators. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 1338–1347.

The St Vincent declaration on diabetes care and research in Europe . *Acta Diabetologica*. 1989, 10 / suppl) 143-144.

Thomas R. M., A. Aldibbiat, W. Griffin, M. A. A. Cox, N. J. Leech, J. A. M. Shaw Short Report. A randomized pilot study in Type 1 diabetes complicated by severe hypoglycaemia, comparing rigorous hypoglycaemia avoidance with insulin analogue therapy, CSII or education alone 2007 *Diabetes UK. Diabetic Medicine*, 24, 778–783. 2007.

Tomlinson DR, Gardiner NJ (2008) Glucose neurotoxicity. *Nat Rev Neurosci* 9:36–45.

Tsui E, Barnie A, Ross S, Parkes R, Zinman B. Intensive insulin therapy with insulin lispro, a randomised trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injection. *Diabetes Care* 2001; 24: 1722–1727.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 352:837–853.

Valensi P, Moura I, Le Magoarou M, Paries J, Perret G, Attali JR. Short-term effects of continuous subcutaneous insulin infusion treatment on insulin secretion in non-insulin dependent overweight patients with poor glycaemic control despite maximal oral anti-diabetic treatment. *Diabetes Metab* 1997; 23: 51–57.

Van Bon AC, Bode BW, Sert-Langeron C, DeVries JH, Charpentier G. Insulin glulisine compared to insulin aspart and to insulin lispro administered by continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 1 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 607–614.

VanderJagt DJ, Harrison JM, Ratliff DM, Hunsaker LA, Vander Jagt DL (2001). Oxidative stress indices in IDDM subjects with and without long-term diabetic complications. *Clin Biochem* 34: 265–270.

Varvarovská J, Racek J, Stetina R, Sýkora J, Pomahacová R, Rusavý Z, Lacigová S, Trefil L, Siala K, Stozický F. Aspects of oxidative stress in children with type 1 diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother* 2004; 58: 539–545.

Varvarovská J, Racek J, Stozický F, Soucek J, Trefil L, Pomahacová R. Parameters of oxidative stress in children with Type 1 diabetes mellitus and their relatives. *J Diabetes Complications* 2003; 17: 7–10.

Vázquez F, Barrio R, Goñi MJ, Díaz-Soto G, Simón I y González C, en representación del Grupo de Nuevas Tecnologías de la Sociedad Española de Diabetes (SED). Documento de consenso sobre el tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina en el medio hospitalario. *Av Diabetol*. 2015; 31(3):81–88.

Vessby J, Basu S, Mohsen R, Berne C, Vessby B (2002) Oxidative stress and antioxidant status in type 1 diabetes mellitus. *J Intern Med* 251: 69–76.

Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 2017–2023.

Wagner JA, Abbott G, Lett S. Age related differences in individual quality of life domains in youth with type 1 diabetes. *Health Qual Life Outcomes* 2004; 22: 54.

Wainstein J, Metzger M, Boaz O, Minuchin Y, Cohen A, Yaffe, et al., Insulin pump therapy vs. multiple daily injections in obese Type 2 diabetic patients, *Diabetic Med*. 22 (2005) 1037–1046.

Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 1993; 341: 1306–1309.

Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, Beverley C. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. *Health Technol Assess* 2004; 8: 1–57.

Weinzimer SA, Ahern JH, Doyle EA, Vincent MR, Dziura J, Steffen AT, Tamborlane WV Persistence of benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes: a follow-up study. *Pediatrics* 114:1601–160. (2004).

Weinzimer SA, Steil GM, Swan KL, Dziura J, Kurtz N, Tamborlane WV. Fully automated closed-loop insulin delivery versus semiautomated hybrid control in pediatric patients with type 1 diabetes using an artificial pancreas. *Diabetes Care* 2008; 31: 934–939.

Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 1079–1087.

Wentholt M.,W. Kulik,R.P. Michels,J.B. Hoekstra,J.H. DeVriesGlucose fluctuations and activation of oxidative stress in patients with type 1 diabetesDiabetologia, 51 (2008), pp. 183-190.

Wilson DM, Buckingham BA, Kunselman EL, Sullivan MM, Paguntalan HU, Gitelman SE. A two-center randomized controlled feasibility trial of insulin pump therapy in Young children with diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 15–19.

Willcox BJ, Curb JD, Rodriguez BL. Antioxidants in cardiovascular health and disease: key lessons from epidemiologic studies. *Am J Cardiol* 2008; 101(10A):75D–86D.

Witthaus E, Stewart J, Bradley C: Treatment satisfaction and psychological wellbeing with insulin glargine compared with NPH in patients with type 1 diabetes. *Diabet Med* 18:619–626, 2001.

Wolff SP (1987b): The potential role of oxidative stress in the diabetic complications: novel implications for theory and therapy. In *Diabetic Complications: Scientific and Clinical Aspects*. Edinburgh, U.K., Churchill livingstone,, p. 167-220.

Wolff SP, Dean RT (1987a): Glucose autooxidation and protein modification: the potential role of autooxidative glycosylation in diabetes. *Biochem J* 245:243-250,

Wood JR, Miller KM, Maahs DM, et al. Most youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange clinic registry do not meet American Diabetes Association or International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes clinical guidelines. *Diabetes Care* 2013;36:2035–2037.

World Health Organization (WHO) (2005). *Constitution of the World Health Organization*. Disponible en: www.who.int/governance/en.

World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL). What quality of life? The WHOQOL Group. *World Health Forum*. 1996; 17:354-356.

Wright RJ, Frier BM. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24: 353–363.

Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA*. 2002; 287:2563–9 [PubMed: 12020338].

Yeh HC, Brown TT, Maruthur N et al (2012) Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 157:336–347.

Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, Wilson LM, Haberl EB, Brick J, Bass EB, Golden SH. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012 Sep 4;157(5):336-47.

Yu B, Zhang Z, Deng X, Xu X, Feng C, Li Y et al. Involvement of insulin in early development of mouse one-cell stage embryos. *Sci China C Life Sci* 2008;51: 767–73.

Yung L. M., F. P. Leung, X. Yao, Z. Y. Chen, and Y. Huang, "Reactive oxygen species in vascular wall," *Cardiovascular and Hematological Disorders*, vol. 6, no. 1, pp. 1–19, 2006.

Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 154–160.

Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 154–160.

Zib I, Raskin P. Novel insulin analogues and its mitogenic potential. *Diabetes Obes Metab* 2006;8: 611–20.

Ziegler D • Stefanie Buchholz • Christoph Sohr • Jaffar Nourooz-Zadeh • Michael Roden Oxidative stress predicts progression of peripheral and cardiac autonomic nerve dysfunction over 6 years in diabetic patients *Acta Diabetol* (2015) 52:65–72 DOI 10.1007/s00592-014-0601-3

Ziegler D, Low PA, Litchy WJ et al (2011) Efficacy and safety of antioxidant treatment with α-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN1 trial. *Diabetes Care* 34:2054–2060.

COMUNICACIONES A CONGRESOS

CONTRIBUCIONES A CONGRESOS RELACIONADAS CON PROYECTO DE TESIS (2008 -2015)

Autores: Machado A, Caballero F.F., Carreira M., **Ruiz de Adana M.S.**, Domínguez López M., Gonzalo Marín M., Tapia M.J., Valdés S., Rojo G., Anarte M.T. & **Soriguer F.**

Título: *¿Qué añade al paciente con diabetes mellitus tipo 1 la terapia intensiva con ISCI?*

Tipo de participación: Póster

Entidad organizadora: Sociedad Andaluza de Endocrinología y Nutrición (SAEN)

Congreso: *XXXIII Congreso de la Sociedad Andaluza de Endocrinología y Nutrición*

Lugar de celebración: Málaga

Año: 2008 (13-15 Noviembre)

Publicación:

Lugar celebración: Málaga

Fecha: 2008 (13-15 Noviembre)

Autores: Carreira M., Caballero F.F., Anarte M.T., Machado A., **Ruiz de Adana M.S.**, Domínguez-López M., Gonzalo-Marín M., Tapia M.J., Valdés S., González-Romero S. , **Rojo-Martínez G. & Soriguer F.**

Título: *Estudio longitudinal de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en tratamiento con infusores de insulina*

Tipo de participación: Póster

Entidad organizadora: Sociedad Española de Diabetes (SED)

Congreso: *XX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Diabetes*

Publicación: *Avances en Diabetología*, 25 (1), p. 62-63.

Lugar celebración: Tenerife

Fecha: 2009 (3-5 Abril)

Autores: Machado A., Anarte M.T., Caballero F.F., Carreira M., **Ruiz de Adana M.S.**, Domínguez-López M., Gonzalo-Marín M., Tapia M.J., Valdés S., González-Romero S., **Rojo-Martínez G. & Soriguer F.**

Título: *Personalidad y adherencia al tratamiento intensivo de insulina con un sistema de monitorización continua de glucosa PRT (Paradigm Real Time) en pacientes con diabetes mellitus tipo 1*

Tipo de participación: Póster

Entidad organizadora: Sociedad Española de Diabetes (SED)

Congreso: *XX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Diabetes*

Publicación: *Avances en Diabetología*, 25 (1), p. 62.

Lugar celebración: Tenerife

Fecha: 2009 (3-5 Abril)

Autores: Domínguez López M., **Ruiz de Adana M.S.**, González-Molero I., Machado A., Carreira M., Anarte M.T., De la Higuera M., Tapia M.J., Cardona I. & **Soriguer F.**

Título: Eficacia a largo plazo de nuevas propuestas tecnológicas en pacientes en tratamiento intensivo insulínico con ISCI

Tipo de participación: Póster

Entidad organizadora: Sociedad Española de Diabetes (SED)

Congreso: *XX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Diabetes*

Publicación: *Avances en Diabetología*, 25 (1), p. 63.

Lugar celebración: Tenerife

Fecha: 2009 (2-5 Abril)

Autores: González-Molero I., Domínguez López M., Carreira M., Rubio E., Machado A., De la Higuera M., Linares F., Fernández J.C., Colomo N., García F., Vallejo R., González-Romero S., Anarte M.T., *Rojo-Martínez G.*, **Ruiz de Adana M.S. & Soriguer F.**

Título: *Evaluación a largo plazo de un programa de terapia intensiva con infusión subcutánea de insulina en pacientes con diabetes tipo 1*

Tipo de participación: Póster

Entidad organizadora: Sociedad Española de Diabetes (SED)

Congreso: *XX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Diabetes*

Publicación: *Avances en Diabetología*, 25 (1), p. 60.

Lugar celebración: Tenerife

Fecha: 2009 (2-5 Abril)

Autores: Carreira M., Anarte M.T., **Ruiz de Adana M.S.**, Caballero F.F., Machado A., Domínguez-López M., Gonzalo-Marín M., Tapia MJ, Valdés S., González-Romero S. & **Soriguer F.**

Título: *Influencia de la personalidad en el tratamiento intensivo con Infusión Subcutánea Continua de Insulina (ISCI)*

Tipo de participación: Póster

Entidad organizadora: Sociedad Andaluza de Endocrinología y Nutrición (SAEN) Congreso: *XXXIV Congreso de la Sociedad Andaluza de Endocrinología y Nutrición*

Publicación:

Lugar celebración: Granada

Fecha: 2009 (5-7 Noviembre)

Autores: Anarte M.T., Machado A., **Ruiz de Adana M.S.**, Domínguez M.E., Carreira M., González I., Caballero F.F., **Soriguer Escofet F.C.**

Título: *Which patients drop out the new technological treatments for diabetes? A study of psychological factors.*

Tipo de participación: Póster

Entidad organizadora: Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD).

Congreso: *III International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes.*

Publicación:

Lugar celebración: Basel (Suiza)

Fecha: 2010 (10-13 Febrero)

Autores: González-Molero I., Domínguez-López M., Guerrero M., Carreira M., **Ruiz de Adana M.S., Soriguer F.**

Título: *Evaluación del impacto de la implantación de un programa de telemedicina en el seguimiento de pacientes con DM-1 con sistema combinado ISCI-sensor.*

Tipo de participación: Comunicación oral

Entidad organizadora: Sociedad Española de Diabetes (SED)

Congreso: *XXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Diabetes*

Publicación: *Avances en Diabetología*, 26 (2), p. 90.

Lugar celebración: Barcelona

Fecha: 2010 (15-17 Abril)

Autores: **Ruiz de Adana M.S.**, González I., Domínguez M., Guerrero M., Carreira M., Caballero F.F., Anarte M.T., Colomo N., García F., Fernández J.C., **Soriguer F.**

Título: *Efecto de la adición de un sistema de telemedicina al tratamiento combinado con ISCI y sensor continuo de glucemia a tiempo real.*

Tipo de participación: Póster.

Entidad organizadora: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)

Congreso: *LII Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición.*

Publicación: *Endocrinología y Nutrición*, 57 (Espec. Cong.), p.26.

Lugar celebración: Salamanca

Fecha: 2010 (26-28 Mayo)

Autores: Gonzalez-Molero I., Dominguez-Lopez, M. E., Rubio, E., Carreira, M., Gonzalez-Romero, S., **Ruiz de Adana-Navas, M. S., Soriguer-Escofet, F.**

Título: *Longterm outcomes of intensive treatment with subcutaneous insulin infusion (CSII) in patients with type 1 diabetes mellitus*

Tipo de participación: Póster.

Entidad organizadora: European Association for the Study of Diabetes (EASD)

Congreso: *46th EASD Meeting*

Publicación: *Diabetología*, 53 (Espec. Cong.), p.S401-S402

Lugar celebración: Stockholm (Sweden)

Fecha: 2010 (20-24 Septiembre)

Autores: Machado A., Domínguez-López M., **Ruiz de Adana M.S.**, Anarte M.T., Caballero F.F., Carreira M., Tapia M.J., Colomo N., Sánchez I., **Soriguer F.**

Título: *¿Qué variables modulan la eficacia de la terapia intensiva ISCI a largo plazo?*

Tipo de participación: Comunicación Oral

Entidad organizadora: Sociedad Española de Diabetes (SED)

Congreso: *XXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Diabetes.*

Publicación: *Avances en Diabetología*, 27, p. 30.

Lugar celebración: Málaga 2011

Autores: Carreira Soler M., Caballero Diaz F.F., Anarte Ortiz M.T., **Ruiz de Adana Navas M.S.**, Machado Romero A., Esteva de Antonio I., Dominguez López M., Tapia Guerrero M.J., Colomo Rodríguez N., **Soriguer Escofet F.**

Título: *¿Es la hemoglobina glicosilada un buen indicador de la eficacia de la terapia grupal en pacientes con diabetes mellitus tipo 1?*

Tipo de participación: Póster

Entidad organizadora: Sociedad Española de Diabetes (SED)

Congreso: *XXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Diabetes.*

Publicación: *Avances en Diabetología*, 27, p. 61.

Lugar celebración: Málaga 2011

Autores: Domínguez López M.E., Colomo N., Guerrero M., Carreira M., Linares F., Caballero F.F., Sánchez I., García Torres F., Vallejo R., Anarte M.T., **Ruiz de Adana Navas M.S.**

Título: *Estudio aleatorizado comparativo del seguimiento telemático frente al seguimiento convencional en pacientes con Diabetes Tipo 1 en tratamiento intensivo con Isci. Estudio Piloto.* Tipo de participación: Comunicación Oral

Entidad organizadora: Sociedad Española de Diabetes (SED)

Congreso: *XXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Diabetes.*

Publicación: *Avances en Diabetología* 2012; 28(Espec Congr): 17

Lugar celebración: Vigo

Fecha: 2012 (19-21 Abril)

Autores: Colomo Rodríguez N, Domínguez López M, Guerrero Sánchez M, Carreira M, Linares Parrado F, Caballero FF, Sánchez Reyes I, García Torres F, Vallejo Mora R, Anarte MT, **Ruiz de Adana Navas MS.**

Título: *Estudio aleatorizado comparativo del seguimiento telemático frente al seguimiento convencional en pacientes con diabetes tipo 1 en tratamiento intensivo con ISCI. Estudio piloto.*

Tipo de participación: Póster

Entidad organizadora: Sociedad Andaluza de Endocrinología y Nutrición (SAEN)

Congreso: XXXVII Congreso de la Sociedad Andaluza de Endocrinología y Nutrición

Lugar celebración: Huelva

Fecha: 2012 (15-17 Noviembre)

Autores: N. Colomo, M. Domínguez-López, M. Guerrero, M. Carreira, M.I. Fontalba, F. Linares, C. Bautista, I. Sánchez, M.T. Anarte, **M.S. Ruiz de Adana, F Soriguer.**

Título: *Cross-over randomized clinical trial to assess the effect of telecare on glycemic control in patients with type 1 diabetes and insulin-pump treatment: Preliminary results*

Tipo de participación: Póster

Entidad organizadora: Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD).

Congreso: 6th *International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes*.
Publicación: *Diabetes Technology and Therapeutics*, 15(1), p. 102.
Lugar celebración: París (Francia) Fecha: 2013 (27 Febrero-2 Marzo)

Autores: M. Carreira, M.T. Anarte, N. Colomo, M. Domínguez-López, M. Guerrero, M.I. Fontalba, M.S. **Ruiz de Adana, F. Soriguer**.
Título: *Effect of a telemedicine system on adherence to treatment in patients with type 1 diabetes and insulin pump therapy*
Tipo de participación: Póster
Entidad organizadora: Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD).
Congreso: 6th *International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes*.
Publicación: *Diabetes Technology and Therapeutics*, 15(1), p. 102.
Lugar celebración: París (Francia) Fecha: 2013 (27 Febrero-2 Marzo).

Autores: Domínguez-López, M., Colomo Rodríguez, N., Guerrero Sánchez, M., González Romero, S., Carreira Soler, M., Fontalba Romero, M.I., Linares Parrado, F., **Ruiz de Adana Navas, M.S.**
Título: *Efecto sobre el control metabólico de una calculadora de bolo en pacientes con diabetes tipo 1 en tratamiento con infusor subcutáneo continuo de insulina. Resultados preliminares.*
Tipo de participación: Comunicación Oral
Entidad organizadora: Sociedad Española de Diabetes (SED)
Congreso: XXIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Diabetes
Ref. revista/libro: *Avances en Diabetología*, 2013; 29(Espec Congr), 27
Lugar celebración: Sevilla Fecha: 2013 (11-13 Abril).

Autores: Colomo N, Dominguez-López M, Guerrero M, Gonzalez---Romero S, Carreira M, Fontalba MI, Linares F, Omiste A, Palao DJ, Sánchez I, Anarte MT, **Ruiz de Adana MS**
Título: *Effect of an insulin bolus calculator on glycemic control in subjects with T1 DM on insulin pump treatment. Preliminary results.*
Tipo de participación: Póster
Entidad organizadora: International Diabetes Federation (IDF)
Congreso: *World Diabetes Congress*
Publicación:
Lugar celebración: Melbourne (Australia) Fecha: 2013 (2-6 Diciembre)

Autores: Colomo N, Domínguez-López M, Guerrero M, Carreira M, Fontalba MI, Linares F, Fernández D, Sánchez Reyes I, Anarte MT, **Ruiz de Adana MS**.
Título: *Randomized clinical trial to analyse effectiveness of telemedicine in patients with T1 DM on insulin pump treatment. Preliminary results.*

Tipo de participación: Póster

Entidad organizadora: International Diabetes Federation (IDF)

Congreso: *World Diabetes Congress*

Publicación:

Lugar celebración: Melbourne (Australia)

Fecha: 2013 (2-6 Diciembre)

Autores: **M.S. Ruiz De Adana**, M. Carreira, E. Rubio Martín, N. Colomo, M.T.Anarte, E. Maymó-Masip, M. Rodríguez Chacón, **G. Rojo-Martínez**

Título: *Perfil inflamatorio en pacientes con diabetes tipo 1 y su relación con tipo de tratamiento insulínico, estado complicativo, calidad de vida y depresión*

Tipo de participación: Poster

Entidad organizadora: Sociedad Española de Diabetes (SED)

Congreso: XXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Diabetes

Ref. revista/libro: *Avances en Diabetología*, 30,40-41

Lugar celebración: Pamplona Fecha: 2014 (4-6 Abril)

Autores: **M^a Soledad Ruiz de Adana**, Marta Elena Domínguez López, Mónica Carreira, Isabel Sánchez, Mercedes Guerrero, M^a Isabel Fontalba, Francisca Linares, Stella Gonzalez, M^a Teresa Anarte, **Gemma Rojo-Martínez**

Título: *Efectos a largo plazo del tratamiento con ISCI en diabetes tipo 1: una perspectiva de 10 años utilizando los criterios establecidos para su financiación por el Sistema Sanitario Público Andaluz (2003-2013).*

Tipo de participación: Comunicación Oral

Entidad organizadora: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)

Congreso: 56 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

Lugar celebración: Pamplona Fecha: 2014 (21-23 Mayo)

Autores: Carreira Soler M, **Ruiz de Adana Navas MS**, Orozco Alarcón A, Linares Parrado F, Fontalba Romero M, Guerrero Sánchez M, Anarte Ortiz MT.

Título: *Evidencia empírica del uso del infusor subcutáneo continuo de insulina (ISCI) tras 5 años de tratamiento en el miedo a las hipoglucemias de pacientes con diabetes tipo 1: resultados preliminares.*

Tipo de participación: Póster

Entidad organizadora: Sociedad Española de Diabetes (SED)

Congreso: XXVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Diabetes

Ref. revista/libro: *Avances en Diabetología*, 31, 75-76

Lugar celebración: Valencia Fecha: 2015 (15-17 Abril)

Autores: **Ruiz de Adana Navas MS**, Colomo N, Linares F, Domínguez López ME, Carreira Soler M, Guerrero M, Aguilar M.

Título: *Viabilidad, impacto metabólico y en calidad de vida de una plataforma de telemedicina con mensajes automáticos vía telefonía móvil y de rescate a través de "Salud responde" en pacientes con diabetes 1 en terapia ISCI.*

Tipo de participación: Póster

Entidad organizadora: Sociedad Española de Diabetes (SED)

Congreso: XXVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Diabetes

Ref. revista/libro: *Avances en Diabetología*, 31, 78.

Lugar celebración: Valencia Fecha: 2015 (15-17 Abril)

Autores: Anarte MT, Carreira M, González-Álvarez ML, Colomo N, Dominguez-López M, Machado A, Esteva I, Valdés S, Tapia MJ, Sánchez I, Guerrero M, Olveira G, **Ruiz de Adana MS**.

Título: *Telemedicine, psychology and diabetes: Evaluation of results and cost analysis.*

Tipo de participación: Comunicación Oral

Entidad organizadora: Psychosocial Aspects of Diabetes Study Group (PSAD)

Congreso: 20th PSAD Scientific Meeting

Lugar celebración: Malmö, Sweden Fecha: 2015 (17-19 Abril)

Autores: Carreira M, **Ruiz de Adana MS**, Orozco A, Linares F, Fontalba M, Guerrero M, Anarte MT.

Título: *Long term psychological outcomes of intensive treatment with subcutaneous insulin infusion (CSII) in patients with type 1 diabetes mellitus*

Tipo de participación: Póster. ACEPTADO

Entidad organizadora: European Association for the Study of Diabetes (EASD)

Congreso: *51 European Association for the Study of Diabetes Meeting (EASD)*

Lugar celebración: Stockholm (Sweden) Fecha: 2015 (14-18 Septiembre)

Autores: **M.S. Ruiz de Adana**, E. Rubio-Martín, M.E. Domínguez-López, I. Cardonac, M.J. Tapia, I. González-Molero, N. Colomo, M. de la Higuera, F.J. Soriguer y G. Rojo.

Título: *Estudio randomizado sobre impacto metabólico y estrés oxidativo de terapia ISCI vs multidosis de glargina (MDI/G) utilizando monitorización continua de glucosa (MCG) en personas con diabetes tipo 1 (DM 1)*

Tipo de participación: Comunicación Oral

Entidad organizadora: Sociedad Española de Endocrinología Y Nutrición

Congreso: 57 Congreso SEEN

Lugar celebración: Madrid (España) Fecha: 2015 (Mayo).

PUBLICACIONES

PUBLICACIONES RELACIONADAS CON PROYECTO DE TESIS (2008 -2015)

- ✓ **Comparison between a multiple daily insulin injection regimen (basal once-daily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) using continuous glucose monitoring in metabolically optimized type 1 diabetes patients. A randomized open parallel study.** Comparación entre múltiples dosis de insulina (Insulina glargina una vez al día y lispro en las comidas) e infusión subcutánea continua de insulina con monitorización continua de glucosa en pacientes con diabetes tipo 1 metabólicamente optimizados. Estudio randomizado." (Ref. MEDCLI-D-15-00591R1.2015).
- ✓ **Longitudinal study of the impact of the treatment with insulin infusion in psychological, quality of life, and glycemic control of patient with type 1 diabetes mellitus.** M.T. Anarte, M.S. Ruiz de Adana, M. Carreira, M. Domínguez-López, A. Machado, I. González-Molero, F.F. Caballero, M. de la Higuera, S. González-Romero, I. Sánchez, F.C. Soriguer. Av Diabetol. 2010;26:112-8
- ✓ **Predictores de calidad de vida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.** Anarte M.T., Machado A. y Ruiz de Adana M.S. Clínica y Salud 21(1), 35-47 (2010).
- ✓ **Impacto de la Terapia con Infusión Subcutánea de Insulina en la calidad de vida de los pacientes con diabetes tipo 1.** Ruiz de Adana, M.S., Domínguez, M., Machado, A. y Anarte, M.T. Infusystems Latina 3 (3), 17-20 (2007).

IN PRESS. MEDICINA CLINICA. Ref. MEDCLI-D-15-00591R1.2015.

Title: Comparison between a multiple daily insulin injection regimen (basal once-daily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) using continuous glucose monitoring in metabolically optimized type 1 diabetes patients. A randomized open parallel study

Short running title: Multiple daily insulin injection vs. continuous subcutaneous insulin infusion

Marisol Ruiz-de-Adana^{1,2,4}, Marta-Elena Dominguez-Lopez^{1,4}, Inmaculada Gonzalez-Molero^{1,4}, Machado Alberto³, Federico Soriguer^{1,2,4}, María Teresa Anarte^{3,4} and Gemma Rojo-Martínez^{1,2,4}.

¹Diabetes Centre, Department of Endocrinology and Nutrition, General University Hospital of Malaga

²CIBERDEM (Carlos III Health Institute), Malaga, Spain.

³Department of Personality, Assessment and Psychological Treatment. Faculty of Psychology. University of Malaga, Malaga, Spain.

⁴Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Spain

Corresponding author:

Marisol Ruiz de Adana, M.D.

Department of Endocrinology and Nutrition, Diabetes Centre, Hospital Universitario General de Málaga, Plaza del Hospital Civil, 29009 MÁLAGA, Spain

Tel & Fax: +34 952299326

e-mail: solruizdeadana@gmail.com

Artículo original

Estudio longitudinal del impacto del tratamiento con infusores de insulina en variables psicológicas, la calidad de vida y el control glucémico de pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Longitudinal study of the impact of the treatment with insulin infusion in psychological, quality of life, and glycemic control of patient with type 1 diabetes mellitus

M.T. Anarte¹, M.S. Ruiz de Adana², M. Carreira¹, M. Domínguez-López², A. Machado³, I. González-Molero², F.F. Caballero¹, M. de la Higuera², S. González-Romero², I. Sánchez², F.C. Soriguer²

¹Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico. Universidad de Málaga. ²CIBERDEM. Servicio de Endocrinología. Hospital Carlos Haya. Málaga. ³ESMD. Hospital Punta de Europa. Algeciras (Cádiz)

Resumen

Introducción: Desde el estudio DCCT, han sido muchas las investigaciones que han intentado evaluar las distintas propuestas de terapia intensiva. Pocos estudios a largo plazo incluyen variables psicosociales. **Objetivos:** Evaluar variables psicológicas y metabólicas en pacientes con diabetes tipo 1 tras 2 años de tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI). **Materiales y métodos:** Veintidós pacientes con diabetes tipo 1 en tratamiento con múltiples dosis de insulina recibieron tratamiento con ISCI. Se realizó una evaluación a los 6, 12 y 24 meses, utilizando diversos instrumentos como el BDI, el DQOL, la MHL, el STAI y el cuestionario de miedo a las hipoglucemias. Se admitió un control glucémico adecuado con una HbA_{1c} <7,5%. El análisis estadístico se realizó mediante pruebas no paramétricas y el coeficiente de correlación de Pearson. **Resultados:** Los pacientes partían de una puntuación media en depresión de 9,55 ± 9,12 (media ± DT). En calidad de vida, los datos iniciales fueron 92,95 ± 16,15, mientras que el nivel de HbA_{1c} fue de 8,45 ± 1,59%. Al cabo de los 2 años de tratamiento, se aprecian mejoras significativas en las puntuaciones obtenidas en depresión (p= 0,018), calidad de vida (p= 0,005) y control glucémico (p= 0,003). La ansiedad rasgo y el locus de control externo correlacionaron significativamente, encontrándose una fuerte relación entre el miedo a las hipoglucemias y las variables psicológicas estudiadas. Los pacientes con mal control glucémico basal mejoraron al cabo de los 2 años de tratamiento. **Conclusiones:** Después de 2 años con ISCI, los pacientes con diabetes tipo 1 mejoran significativamente su calidad de vida, su control glucémico y su sintomatología depresiva.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 1, infusión subcutánea continua de insulina, calidad de vida, depresión, ansiedad, locus de control.

Abstract

Introduction: Since the DCCT study, many studies have tried to assess different intensive therapies. However, few long-term studies have included psychosocial variables. **Objectives:** To evaluate psychological and metabolic variables in patients with type 1 diabetes after 2 years of therapy with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). **Materials and methods:** Twenty-two type 1 diabetic patients treated with multiple daily injections were treated with CSII. An evaluation at 6, 12 and 24 months was performed, using several instruments as BDI, DQOL, MHL and a questionnaire to evaluate fear of hypoglycaemia. Acceptable metabolic control was admitted with HbA_{1c} <7.5%. Statistical analysis was realized using non parametric tests and Pearson's correlation coefficient. **Results:** Initially, patients had a mean score for depression of 9.55 ± 9.12 (mean ± SD). In quality of life, initial values were 92.95 ± 16.15, while the level of HbA_{1c} was 8.45 ± 1.59%. After 2 years of treatment we found significant improvement in depression (p= 0.018) and quality of life (p= 0.005) scores and glycemic control (p= 0.003). Trait anxiety and external locus of control showed a significant correlation, with a strong correlation between fear of hypoglycemia and the analyzed psychosocial variables. Patients with bad basal glycemic control improved after 2 years of treatment. **Conclusions:** After two years with CSII, type 1 diabetic patients improve significantly their quality of life, glycemic control and depressive symptoms.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, continuous subcutaneous insulin infusion, quality of life, depression, anxiety, locus of control.

Fecha de recepción: 9 de junio de 2009
Fecha de aceptación: 7 de octubre de 2009

Correspondencia:

M.T. Anarte Ortiz. Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico. Facultad de Psicología. Universidad de Málaga. Campus de Teatinos. 29071 Málaga. Correo electrónico: anarte@uma.es

Lista de acrónimos citados en el texto:

BDI: inventario de depresión de Beck; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DQOL: Diabetes Quality of Life (cuestionario de calidad de vida en la diabetes); DT: desviación típica; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; ISCI: infusión subcutánea continua de insulina, infusor subcutáneo continuo de insulina; LOC: locus de control (interno/externo); MDI: múltiples dosis de insulina; MHL: Escala de lugar de control; STAI: cuestionario de ansiedad estado-rasgo; TIC: terapia intensiva convencional.

Predictores de Calidad de Vida en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1

Predictors of Quality of Life in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus

Alberto Machado Romero María Teresa Anarte Ortiz María Soledad Ruiz de Adana Navas
Hptal. Punta de Europa de Algeciras(Cádiz) Universidad de Málaga Hptal. Universitario Carlos Haya (Málaga)

Resumen. En el presente artículo se pretende estudiar si variables psicológicas (depresión, ansiedad-estado, ansiedad-rasgo y locus de control) y metabólicas (control glucémico e hipoglucemias graves) pueden predecir la calidad de vida de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Treinta y tres pacientes con DM1 completaron una batería de tests psicológicos (DQOL, BDI, STAI y MHLC). Los resultados muestran que la depresión y la ansiedad-rasgo son buenos predictores de la calidad de vida de los pacientes con DM1. El resto de las variables (locus de control, hemoglobina glicosilada e hipoglucemias graves) no se relacionan con la calidad de vida. Estos resultados evidencian que las variables psicológicas (depresión y ansiedad-rasgo) pueden ser buenos predictores de calidad de vida en pacientes con DM1. Por tanto, según nuestros resultados, para mejorar la calidad de vida de las personas con esta enfermedad habría que promover la aplicación de tratamientos psicológicos dirigidos a reducir su sintomatología depresiva y ansiosa.

Palabras clave: calidad de vida, depresión, ansiedad, locus de control, control glucémico, diabetes mellitus tipo 1.

Abstract. The aim of this article is to study whether psychological (depression, state-anxiety, trait-anxiety and locus of control) and metabolic variables (glucemic control and serious hypoglycemic events) can predict the quality of life in patients with type 1 diabetes mellitus (DM1). Thirty-three patients with DM1 completed a battery of psychological tests (DQOL, BDI, STAI and MHLC). The results show that depression and trait-anxiety are good predictors of quality of life in DM1 patients. The rest of the variables (locus of control, glycosylated hemoglobin and serious hypoglycemic events) are not related to the quality of life. These results demonstrate that psychological variables (depression and trait-anxiety) can be good predictors of quality of life in DM1 patients. Therefore, according to our results, to improve the quality of life of people with this disease it would be necessary to promote the application of psychological treatments directed at reducing their depressive and anxious symptomatology.

Key words: Quality of life, depression, anxiety, locus of control, glucemic control, type 1 diabetes mellitus.

Agradecimientos: Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (SEJ 2007-63786) y se ha realizado en colaboración con Unidad de Diabetes del Servicio de Endocrinología del Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga. Queremos expresar nuestro profundo agradecimiento a este excelente equipo, de reconocido prestigio científico, tan familiarizado con las tareas de investigación y, como cabeza visible, al Dr. Federico Soriguer Escofet, así como a los pacientes que aceptaron participar en este estudio.

La correspondencia sobre este artículo dirigirla a M.ª Teresa Anarte.
Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico.
Facultad de Psicología. Universidad de Málaga. E-mail: anarte@uma.es

ANEXOS

ANEXO 1.

VERSIÓN ESPAÑOLA DEL CUESTIONARIO DQOL

Por favor, conteste cada una de las siguientes preguntas, para ello sólo tendrá que hacer una marca (X) sobre el valor que considere que más se aproxima a su respuesta. *Debe tener en cuenta que el valor 1 es el que representa un alto grado de satisfacción (muy satisfecho), mientras que el valor 5 representa un bajo grado de satisfacción (nada satisfecho).* NO DEJE NINGUNA PREGUNTA SIN CONTESTAR.

Recuerde:

1. Muy satisfecho 2. Bastante satisfecho 3. Algo satisfecho 4. Poco satisfecho 5. Nada satisfecho

SATISFACCIÓN

Sección 1

		Muy satisfecho 1	Bastante Satisfecho 2	Algo Satisfecho 3	Poco Satisfecho 4	Nada Satisfecho 5
1.	¿Está usted satisfecho con la cantidad de tiempo que tarda en controlar su diabetes?					
2.	¿Está usted satisfecho con la cantidad de tiempo que ocupa en revisiones?					
3.	¿Está usted satisfecho con el tiempo que tarda en determinar su nivel de azúcar?					
4.	¿Está usted satisfecho con su tratamiento actual?					
5.	¿Está usted satisfecho con la flexibilidad que tiene en su dieta?					
6.	¿Está usted satisfecho con la carga que supone su diabetes en su familia?					
7.	¿Está usted satisfecho con su conocimiento sobre diabetes?					
8.	¿Está usted satisfecho con su sueño?					
9.	¿Está usted satisfecho con sus relaciones sociales y amistades?					
10.	¿Está usted satisfecho con su vida sexual?					
11.	¿Está usted satisfecho con sus actividades en el trabajo, colegio u hogar?					
12.	¿Está usted satisfecho con la apariencia de su cuerpo?					
13.	¿Está usted satisfecho con el tiempo que emplea haciendo ejercicio?					
14.	¿Está usted satisfecho con su tiempo libre?					
15.	¿Está usted satisfecho con su vida en general?					

Por favor, conteste cada una de las siguientes preguntas, para ello sólo tendrá que hacer una marca (X) sobre el valor que considere que más se aproxima a su respuesta. Debe tener en cuenta que **el valor 1 es el que representa un bajo grado de impacto (nunca), mientras que el valor 5 representa un alto grado de impacto (siempre)**. NO DEJE NINGUNA PREGUNTA SIN CONTESTAR.

Recuerde:

1. Nunca 2. Casi nunca 3. A veces 4. Casi siempre 5. Siempre

IMPACTO

Sección 2

		Nunca 1	Casi Nunca 2	A veces 3	Casi Siempre 4	Siempre 5
16.	¿Con qué frecuencia siente dolor asociado con el tratamiento de su diabetes?					
17.	¿Con qué frecuencia se siente avergonzado por tener que tratar su diabetes en público?					
18.	¿Con qué frecuencia se siente físicamente enfermo?					
19.	¿Con qué frecuencia su diabetes interfiere en su vida familiar?					
20.	¿Con qué frecuencia tiene problemas para dormir?					
21.	¿Con qué frecuencia encuentra que su diabetes limita sus relaciones sociales y amistades?					
22.	¿Con qué frecuencia se siente restringido por su dieta?					
23.	¿Con qué frecuencia su diabetes interfiere en su vida sexual?					
24.	¿Con qué frecuencia su diabetes le impide conducir o usar una máquina? (por ejemplo, máquina de escribir)					
25.	¿Con qué frecuencia su diabetes interfiere en la realización de ejercicio?					
26.	¿Con qué frecuencia abandona sus tareas en el trabajo, colegio o casa por su diabetes?					
27.	¿Con qué frecuencia se encuentra usted mismo explicándose qué significa tener diabetes?					
28.	¿Con qué frecuencia cree que su diabetes interrumpe sus actividades de tiempo libre?					
29.	¿Con qué frecuencia bromea con usted por causa de su diabetes?					
30.	¿Con qué frecuencia siente que por su diabetes va al cuarto de baño más que los demás?					
31.	¿Con qué frecuencia come algo que no debe antes de decirle a alguien que tiene diabetes?					
32.	¿Con qué frecuencia esconde a los demás el hecho de que usted está teniendo una reacción insulínica?					

Por favor, conteste cada una de las siguientes preguntas, para ello sólo tendrá que hacer una marca (X) sobre el valor que considere que más se aproxima a su respuesta. **Debe tener en cuenta que el valor 1 es el que representa un bajo grado de preocupación (nunca), mientras que el valor 5 representa un alto grado de preocupación (siempre)**. NO DEJE NINGUNA PREGUNTA SIN CONTESTAR.

Recuerde:

1. Nunca 2. Casi nunca 3. A veces 4. Casi siempre 5. Siempre

PREOCUPACIÓN SOCIAL: SOCIAL/VOCACIONAL**Sección 3**

		Nunca 1	Casi Nunca 2	A veces 3	Casi Siempre 4	Siempre 5
33.	¿Con qué frecuencia le preocupa si se casará?					
34.	¿Con qué frecuencia le preocupa si tendrá hijos?					
35.	¿Con qué frecuencia le preocupa si conseguirá el trabajo que desea?					
36.	¿Con qué frecuencia le preocupa si le será denegado un seguro?					
37.	¿Con qué frecuencia le preocupa si será capaz de completar su educación?					
38.	¿Con qué frecuencia le preocupa si perderá el empleo?					
39.	¿Con qué frecuencia le preocupa si podrá ir de vacaciones o de viaje?					

Por favor, conteste cada una de las siguientes preguntas, para ello sólo tendrá que hacer una marca (X) sobre el valor que considere que más se aproxima a su respuesta. **Debe tener en cuenta que el valor 1 es el que representa un bajo grado de preocupación (nunca), mientras que el valor 5 representa un alto grado de preocupación (siempre).** NO DEJE NINGUNA PREGUNTA SIN CONTESTAR.

Recuerde:

1. Nunca 2. Casi nunca 3. A veces 4. Casi siempre 5. Siempre

PREOCUPACIÓN RELATIVA A LA DIABETES**Sección 4**

		Nunca 1	Casi Nunca 2	A veces 3	Casi Siempre 4	Siempre 5
40.	¿Con qué frecuencia le preocupa si perderá el conocimiento?					
41.	¿Con qué frecuencia le preocupa que su cuerpo parezca diferente a causa de su diabetes?					
42.	¿Con qué frecuencia le preocupa si tendrá complicaciones debidas a su diabetes?					
43.	¿Con qué frecuencia le preocupa si alguien no saldrá con usted a causa de su diabetes?					

Versión original: The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT) (1988).

Reliability and validity of a diabetes quality-of-life measure for the diabetes control and complications trial (DCCT). *Diabetes Care*, 11(9), 725-732.

Versión en castellano: Millán, M.M., Reviejo, J. & del Campo, J. (2002). Reevaluación de la versión española del cuestionario Diabetes Quality of Live (EsDQOL). *Endocrinología y Nutrición*, 49, 322-324.

